

Piper

Innere Medizin



Springer

Springer-Lehrbuch

Wolfgang Piper

Innere Medizin

Mit 620 Abbildungen und 117 Tabellen

Springer

Prof. Dr. med. Wolfgang Piper
Ärztlicher Direktor i. R. der Rehabilitationsklinik Königstuhl
der Deutschen Rentenversicherung in Heidelberg-Kohlhof
Wilckensstr. 43
69120 Heidelberg

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.d-nb.de abrufbar.

ISBN-10 3-540-33725-3
ISBN-13 978-3-540-33725-6

Springer Medizin Verlag

Springer Medizin Verlag
springer.com

Printed in Italy

Planung: Peter Bergmann, Heidelberg
Projektmanagement: Axel Treiber, Heidelberg
Fachlektorat: Dipl. Med.-Päd. Ingrid Fritz, Bad Füssing
Umschlaggestaltung & Design: deblik Berlin
SPIN 11514534
Satz und Digitalisierung der Abbildungen: Fotosatz-Service Köhler GmbH, Würzburg
Druck- und Bindearbeiten: Printer Trento

Gedruckt auf säurefreiem Papier 15/2117 AT – 5 4 3 2 1 0

Vorwort

Mit der vorliegenden Darstellung der Inneren Medizin möchte ich den Studierenden eine instruktive Zusammenfassung des Lehrstoffes an die Hand geben. Auch Assistenten in der Weiterbildung und Ärzten mag das Buch als Informationsquelle dienen.

An die einzelnen Kapitel wird der Leser mit einer Einleitung zur Physiologie herangeführt, um das Verständnis von Pathophysiologie und klinischen Fakten zu erleichtern. Der Text ist knappgehalten und in den 10 Kapiteln mit Zwischenübersichten einheitlich gegliedert.

Auf gleiche Weise habe ich schon den kurzen »Basistext Innere Medizin« verfasst, der 1974 im selben Verlag erschien und weite Verbreitung gefunden hat.

Bei der Abfassung des Buches habe ich mich auf die internationale Literatur gestützt und auf die Erfahrungen, die ich an den Universitätskliniken Kiel, Berlin und Heidelberg noch vor der Aufteilung der Inneren Medizin in selbstständige Einzeldisziplinen sammeln konnte. Hinzu kam eine 23jährige Tätigkeit als Ärztlicher Direktor einer großen Rehabilitationsklinik für innere, insbesondere Herz- und Kreislauferkrankungen in Heidelberg. Wissenschaftlich prägend war für mich ein zweijähriges Volontariat am Max-Planck-Institut für Biochemie, das sich damals noch in Tübingen befand. Während meiner jahrelangen Lehrtätigkeit an der Universität Heidelberg hatte ich reichlich Gelegenheit, mich im theoretischen und praktischen Unterricht für Studenten zu betätigen. Dabei konnte ich feststellen, wie wichtig theoretische Vorkenntnisse für den Erfolg der praktischen Unterweisung sind.

Zum Gelingen des Buches haben viele Helfer beigetragen, denen ich an dieser Stelle nochmals meinen herzlichen Dank abstatten möchte. Ich nenne sie in chronologischer Reihenfolge:

Frau Dr. Anne Böhme, jetzt Berlin, hat mich in einem frühen Stadium der Niederschrift mit Korrekturen und Ratschlägen unterstützt.

Herr Prof. Dr. Karl Huth, Frankfurt, hat das Rohmanuskript des Buches gelesen und neben diversen Korrekturen einen zustimmenden Kommentar abgegeben.

Meine Tochter, Frau Privatdozentin Dr. Cornelia Piper, Oberärztin an der Kardiologischen Klinik im Herz- und Diabeteszentrum NRW in Bad Oeynhausen, hat das kardiologische Kapitel korrigiert, aktualisiert und mit zahlreichen wichtigen Abbildungen ergänzt. Sie hat außerdem viel organisatorische Arbeit geleistet und die Schlusskorrektur des gesamten Buches durchgeführt.

Herr Prof. Dr. Dieter Horstkotte, der Klinikchef meiner Tochter, hat das Buchprojekt wohlwollend unterstützt und als Experte den Abschnitt »Infektiöse Endokarditiden« überarbeitet. Die Mitarbeiter des Zentrums in Bad Oeynhausen Frau Dr. Eva Wilke, Dr. Christoph Lange, Dr. Hermann Esdorn und Dr. Oliver Lindner sowie der Fotograf Armin Kühn haben für das kardiologische bzw. endokrinologische Kapitel eindrucksvolle Abbildungen geliefert.

Herr Prof. Dr. Felix Herth, Chefarzt der Abteilung Innere Medizin-Pneumologie der Thoraxklinik der Universität Heidelberg, hat zum pneumologischen Kapitel Korrekturen, Ergänzungen und zahlreiche Abbildungen beigetragen.

Herr Prof. Dr. Holger Jend, Zentrum für Radiologie, Klinikum Bremen-Ost, hat mir gestattet, eine Anzahl instruktiver Lungenbilder aus seiner großen Sammlung »Lunge im Netz« (www.jend.de) zu verwenden.

Frau Prof. Dr. Kathrin Ivens, Oberärztin an der Klinik für Nephrologie der Universität Düsseldorf, hat mir für das nephrologische Kapitel wichtige Ratschläge gegeben. Herr Dr. S. Schneider, ATOS-Klinik Heidelberg, hat zu diesem Kapitel Abbildungen beigetragen.

Herr Prof. Thomas Frieling, Direktor der Medizinischen Klinik II, Klinikum Krefeld, hat im gastroenterologischen Kapitel wichtige Korrekturen und Ergänzungen vorgenommen und das meiste Bildmaterial zur Verfügung gestellt.

Herr Dr. Dieter Lüdecke, Leiter des Bereichs Hypophysenchirurgie an der neurochirurgischen Klinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, hat das endokrinologische Kapitel einer kritischen Durchsicht unterzogen und den Abschnitt Hypophysenadenome ergänzt. Außerdem stammt aus seiner Sammlung eine Anzahl sehr informativer Abbildungen.

Herr Prof. Dr. Ulrich Beil, Medizinische Klinik II am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf hat das endokrinologische Kapitel geprüft und mit einigen Korrekturen versehen.

Im privaten Bereich danke ich meiner lieben Frau und meinen Kindern für die Geduld, mit der sie meine häufige, durch die Arbeit am Buch bedingte Abwesenheit ertragen haben.

Frau Dipl. Med.-Päd. Ingrid Fritz habe ich vielmals für die ausgezeichnete Arbeit zu danken, die sie als Lektorin bei der Druckvorbereitung des Manuskripts geleistet hat. Ihr Verdienst sind die optimale Anordnung des Textes und die Einfügung der didaktischen Elemente. Den Mitarbeitern des Springer Verlages, die an der Herstellung meines Buches mitgewirkt haben, namentlich meinem Projektmanager, Herrn Axel Treiber, gilt mein herzlicher Dank für ihr großartiges Engagement und ihre tatkräftige Unterstützung. Besonders danken möchte ich der Verlagsleitung dafür, dass sie keinen Aufwand gescheut hat, um das Buch in hervorragender Ausstattung herauszubringen.

Heidelberg im November 2006
Wolfgang Piper

Der neue Piper

Farbiges Leitsystem führt durch die Sektionen

Übersichten zum Kapitelinhalt

Hervorhebungen der wichtigsten Schlüsselbegriffe erleichtern das Lernen

2

2.7 Erkrankungen von Pleura, Mediastinum und Zwerchfell

Erkrankungen von Pleura, Mediastinum und Zwerchfell
Pneumothorax
Pleuritis
Pleuraempyem
Pleuraerguss
Pleuratumoren
- primäre Pleuratumoren
- metastatische Pleuratumoren

Mediastinitis
Mediastinaltumoren
Lage- und Funktionsanomalien des Zwerchfells

Ätiologie.
Spontanpneumothorax: Umfasst alle nicht durch äußere Gewalteinwirkung entstehenden Fälle von Pneumothorax:
- **Idiopathische Form:** Ursache unklar. Überwiegend bei jungen Erwachsenen zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Es platzen kleinste Bläschen, meistens in der Lungenspitze. Keine organische Pleura- oder Lungenkrankheit. Neigung zu Rezidiven.
- **Symptomatische Formen:** Ruptur der Pleurablätter bei Asthma, Emphysem, Bronchialkarzinom, Lungenmetastasen, Ösophaguskarzinom, Staphylokokkenabszessen, Tuberkulose, Alveolitis, Sarkoidose, Pneumokoniosen, Marfan-Syndrom, Ehlers-Danlos-Syndrom u.a. Lungenaffektionen.

Traumatischer Pneumothorax: Entsteht durch äußere Gewalteinwirkung bei verschiedenen Anlässen:
- **Unfall:** durch perforierende Brustkorb- und Lungenverletzungen und stumpfe Traumen mit Rippenbrüchen
- **iatrogen bedingt:** Brustkorberöffnung, Thorakoskopie, perkutane und transbronchiale Lungenbiopsie, Subklaviapunktion, Pleurapunktion, Pleuradrainage, kardiale Reanimation, transdiaphragmale Leberbiopsien
- **Barotrauma:** Überdruckbeatmung.

Pathogenese und Pathophysiologie. Jedes Öffnen des Pleuraspalts nach innen oder außen bewirkt, dass die Lunge mit ihrer elastischen Retraktionskraft Luft in den Pleuraraum ansaugt und dabei an Volumen verliert, bis sie völlig kollabiert ist. Je nach dem Grad des Pneumothorax wird der physiologische Unterdruck im Pleuraraum teilweise oder ganz aufgehoben. Durch die elastischen Zugkräfte der nicht betroffenen Lunge verlagert sich das Mediastinum nach der gesunden Seite. Beim Ventilpneumothorax wird inspiratorisch Luft in den Pleuraraum angesaugt und nicht wieder abgegeben. Steigt der Luftdruck im Pneumothorax über den athmosphärischen Druck, werden das Mediastinum mit seinen Gefäßen und die gesunde Lunge komprimiert. Ein solcher

Tabelle 2.10. Therapieschema im gewöhnlichen Fall einer Tuberkulose

Initialphase (2 Monate)	täglich Isoniazid (5 mg/kg, max. 300 mg) plus Rifampin (10 mg/kg, max. 600 mg) plus Pyrazinamid (15–30 mg/kg, max. 2 g)
Dauerbehandlung (weitere 2 Monate)	2-mal wöchentlich Isoniazid (15 mg/kg, max. 900 mg) plus Rifampin (10 mg/kg, max. 600 mg)
Gesamtdauer der Behandlung	4 Monate

Spannungspneumothorax führt zu einer akut bedrohlichen Abnahme des Herzschlagvolumens und der Lungenfunktion. Bedrohlich ist auch die selten vorkommende Einblutung in den geöffneten Pleuraraum. Sie kann zum hämorrhagischen Schock führen.

Klinik. Beim **Spontanpneumothorax** oft plötzlicher stechender Schmerz. Schweres Heben oder ein Hustenanfall können vorausgehen. Ruhedyspnoe und Tachykardie nur in schweren Fällen und bei vorbestehender Lungenkrankheit. Beim **Spannungspneumothorax** progrediente Dyspnoe, Tachykardie, Schweißausbruch, Hautblässe, große Unruhe und Angst, schließlich Kollaps. Auf der betroffenen Seite Klopfschall hypersonor, Atemgeräusch abgeschwächt oder aufgehoben. Keine physikalischen Zeichen bei kleinem Pneumothorax.

Diagnostik. Durch Röntgenuntersuchung der Lunge (Abb. 2.47). Abgrenzung der kollabierten Lunge vom luftgefüllten Pleuraraum, dem die Lungenzeichnung fehlt. Bei der Durchleuchtung kann Mediastinalflattern sichtbar werden.

Therapie und Verlauf.
Spannungspneumothorax

! Das ist eine Notfallsituation, die eine sofortige Punktion (auch ohne Röntgenuntersuchung) mit dicker Kanüle erfordert.

Nach der Punktion Pleuradrainage, evtl. chirurgische Versorgung.

Spontanpneumothorax: Besonders bei der idiopathischen Form ist mit rascher Schließung im kollabierten Zustand der Lunge zu rechnen. Wenn die Luftansammlung nicht breiter als ein Querfinger ist und der intrapleurale Druck nicht über 5 cm Wassersäule, kann die **Spontanresorption** abgewartet werden, die wenige Wochen benötigt. Bei größerem Pneumothorax oder intrapleuralem Druck über 5 cm Wassersäule ist eine **Pleurasaugdrainage** anzulegen. Entfaltet sich die Lunge innerhalb von 8 Tagen nicht, muss chirurgisch eingegriffen werden.

› Wegen der Hyperkalzämiegefahr ist auf ausreichend Sonnenschutz zu achten.

Wichtig: Zentrale Informationen auf einen Blick

Cave: Vorsicht! Bei falschem Vorgehen Gefahr für den Patienten

Inhaltliche Struktur: Klare Gliederung durch alle Kapitel

Tabellen: Kurze Übersicht der wichtigsten Fakten

Navigation: Kapitel und Seitenzahlen für die schnelle Orientierung

Tabelle 2.11. Ursachen einer Pleuritis

Trockene (fibrinöse) Pleuritis	– **Begleitpleuritis** bei schwerer Bronchitis – Bronchiektaseneiterung – Pneumonien und Lungenabszess – ferner bei Lungeninfarkt und Tuberkulose – **fibrinöse Pleuritis** bei Infektion mit Coxsackie-B-Virus (Bornholm-Krankheit oder epidemische Pleurodynie), die mittels Komplementbindungsreaktion zu diagnostizieren ist
Exsudative Pleuritis	– **Pleuritis exsudativa tuberculosa:** am häufigsten in der Generalisationsphase nach der Primärinfektion, seltener durch hämatogene Aussaat aus reaktivierten Herde – **Pleuritis bei Pneumonien:** übergreifende Entzündung – **Pleuritis bei Lungeninfarkt:** bei größeren Infarkten, oft mit bluthaltigem Exsudat – **Autoimmunpleuritis:** Bei Kollagenosen und Postkardiotomie-Syndrom, bisweilen deren Frühmanifestation. – **rheumatische Pleuritis:** bei akutem rheumatischen Fieber oder bei der rheumatoiden Arthritis (steril) – **Pleuritis bei Panarteriitis nodosa:** Ausdruck einer pleuranahen Vaskulitis – **Pleuritis carcinomatosa:** Metastatisch oder von einem Lungenherd übergreifend (Abb. 2.48)

Zahlreiche farbige Abbildungen veranschaulichen komplexe Sachverhalte

2.7.2 Pleuritis

Definition. Entzündung der Pleura, die ohne Exsudatbildung (Pleuritis sicca) oder mit Exsudatbildung (Pleuritis exsudativa) einhergehen kann.

Ätiologie und Pathogenese. Es kann sich um bakterielle und nichtbakterielle Entzündungen handeln. Der Entzündungsprozess kann von den benachbarten Organen (Lunge, Zwerchfell, Mediastinum, Ösophagus, Brustwand) auf die Pleura übergreifen oder von der Pleura ausgehen. Die wichtigsten Ursachen sind in Tab. 2.11 aufgeführt.

Klinik.
Pleuraschmerz: Scharfe, oft heftige Bruststiche, bei der Atembewegung auftretend oder an Intensität eindeutig zunehmend. Sowohl bei trockener wie bei beginnender exsudativer Entzündung.

Pleurareiben: In-und exspiratorisches Reibegeräusch bei der Auskultation deutlich wahrzunehmen. Bei trockener und beginnender exsudativer Pleuritis.

Klopfschalldämpfung und Aufhebung des Atemgeräusches: Nur bei exsudativer Pleuritis mit etwas stärkerer Ergussbildung.

Diagnostik.
Röntgenuntersuchung: Nachweis der Exsudation und narbiger Restzustände bzw. nachfolgender Pleuraschwarten. Feststellung primärer Lungenerkrankungen. Zusätzliche Klärung durch Computertomographie.

Sonographie: Erlaubt den Nachweis kleiner, im Röntgenbild nicht eindeutig zu erfassender Ergussmengen.

Pleurapunktion: Gewinnung des Exsudats zur chemischen, mikroskopischen, zytologischen und bakteriellen Untersuchung.

Abgrenzung gegen Transsudate (Stauungsergüsse):

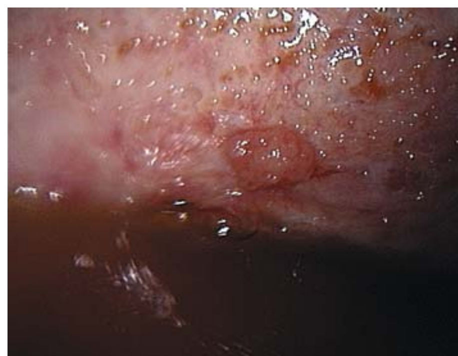


Abb. 2.48. 64-jährige Frau mit therapiertem Mammakarzinom. Nach 5 Jahren Ausbildung eines Pleuraergusses. Thorakoskopisch Nachweis einer Lymphangiosis carcinomatosa

- **Exsudat:** Spez. Gewicht >1016, Proteingehalt >3 g/dl, Leukozyten $>10^3/mm^3$
- **Transsudat:** Die für Exsudat genannten Grenzwerte werden unterschritten.

Thorakoskopie und Pleurabiopsie: In vielen Fällen für die Klärung der Diagnose entscheidend (Tuberkulose, Tumor).

Therapie. Behandlung der Grundkrankheit. Bei stärkerer Beeinträchtigung der Atmung können mehrmalige Entlastungspunktionen oder eine Drainage erforderlich werden. Bei ausgedehnter Schwartenbildung chirurgische Dekortikation.

Verweise auf Tabellen und Abbildungen zur Quervernetzung der Information

Inhaltsverzeichnis

1 Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems

1.1 Mechanismen der Kreislaufregulation

Mechanismen der Herz-Kreislauf-Regulation
Intrinsic-Regulation
Nervale Regulation
Hormonale Regulation
Physikalische Regulation
Gesamtregulationsmechanismen

1.1.1 Intrinsic-Regulation

Definition. Basale Regulationsmechanismen des Kreislaufs, die von der übergeordneten nervalen und humoralen Steuerung unabhängig sind.

Autoregulation der kardialen Pumpleistung

Die Pumpleistung des Herzens nimmt mit steigendem venösen Zufluss durch folgende Mechanismen automatisch zu:

- **Frank-Starlin-Mechanismus:** Vergrößerung des venösen Angebotes → stärkere diastolische Kammerfüllung unter Zunahme der Faserdehnung → Steigerung der Kontraktionskraft und des Schlagvolumens.
- **Mechanische Steigerung der Herzfrequenz:** Stärkere Füllung des rechten Vorhofes → Stimulation des Sinusknotens durch Dehnung → Anstieg der Schlagfrequenz (mit frequenzbedingter Kontraktilitätssteigerung).

Autoregulation der Gewebe- und Organdurchblutung

Sie passt die Blutversorgung der Organe und Gewebe genau ihrer Stoffwechselaktivität an, verhindert somit Schädigungen durch Über- und Unterperfusion und trägt maßgeblich zur Ökonomie der Herztätigkeit bei. Gesteuert wird der lokale Blutfluss durch schnelle Änderungen des Kontraktionszustandes der Arteriolen, Metarteriolen (Endarteriolen) und präkapillären Sphinkter. Die letzteren werden abwechselnd geschlossen und wieder ganz geöffnet, so dass die Durchblutung von der Zahl der geöffneten Sphinkter abhängt. Die Steuerungsmechanismen sind:

- **Vasokonstriktion:** Bei akutem Blutdruckanstieg bewirkt die plötzliche Zunahme des Blutflusses nach der metabolischen Theorie ein zu großes Angebot von O_2 und Nährstoffen im Gewebe, das den Tonus der Arteriolen und der präkapillären Sphinkter erhöht. Nach der myogenen Theorie steigt der Tonus dieser Gefäße reflektorisch, wenn eine plötzliche Wanddehnung erfolgt. Zur Vasokonstriktion trägt das vom Gefäßendothel sezernierte Endothelin 1 bei, ein Peptid aus 21 Aminosäuren, für das auch spezifische Rezeptoren existieren. In jedem Fall wird die Gewebeperfusion auch bei größeren Blutdruckausschlägen in normalen Grenzen gehalten.
- **Vasodilatation:** Erfolgt durch vasodilatierende Substanzen, die bei Stoffwechselsteigerung bzw. O_2-Mangel im Gewebe vermehrt anfallen: Adenosinphosphat (aus ATP), CO_2, Laktat, Histamin, Kalium- und Wasserstoffionen. Das Absinken der O_2-Konzentration im Gewebe vermindert auch direkt den Tonus der Arteriolen und öffnet die präkapillären Sphinkter. Das verstärkt einschießende Blut setzt durch Scherstress in den Endothelzellen der Arteriolen und kleinen Arterien Nitroxid (NO) frei, das vasodilatierend auf die stromaufwärts gelegenen intermediären und größeren Arterien wirkt. Das Radikal NO entsteht nach Aktivierung der NO-Synthase aus Arginin, das dabei in Citrullin übergeht.
- **Vaskularisierung:** Langfristigen Änderungen der lokalen Durchblutung wird durch Zunahme bzw. Abnahme der Vaskularisierung (Kapillarisierung) begegnet. Es können Umgehungskreisläufe entstehen. Auf die Dauer passt sich der Vaskularisierungsgrad genau der Größe des Stoffwechsels an. Die wichtigsten Induktoren der Angiogenese sind FGFs (fibroblast growth factors), VEGFs (vascular endothelial growth factors) und PDGFs (platelet derived growth factors), die alle von hypoxieinduzierenden Genen gebildet werden und auch bei der Vaskularisierung expandierender Karzinome mitwirken.

Besonderen Regulationsmechanismen unterliegen Gehirn- und Nierenkreislauf. Im Gehirn wirkt CO_2 stark vasodilatierend. Die überwiegend nicht nutritiven Zwecken dienende Nierendurchblutung wird durch den juxtaglomerulären Apparat reguliert.

Hormonunabhängige renale Regulation des Blutvolumens

Durch das Phänomen der Druckdiurese (pressure diuresis) trägt die Niere zur Kontrolle des Blutvolumens und damit auch des Blutdrucks bei:

- **Reaktion auf Verminderung des Blutvolumens:** → Abnahme des Herzzeitvolumens (cardiac output) → Absinken des Blutdrucks → Verminderung der renalen Wasser- und Salzausscheidung (durch Abnahme der glomerulären Filtrationsrate und des peritubulären Kapillardrucks) → Zunahme der extrazellulären Flüssigkeit (Blutplasma + interstitielle Flüssigkeit) → Anstieg des Blutvolumens und des Blutdrucks zur Norm.
- **Reaktion auf Vermehrung des Blutvolumens:** → Zunahme des Herzzeitvolumens → autoregulatorische Vasokonstriktion in der zu stark durchbluteten Kreislaufperipherie → Anstieg des Blutdrucks → Zunahme der renalen Wasser- und Salzausscheidung (»pressure-diuresis« durch Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate und des peritubulären Kapillardrucks) → Absinken des Blutvolumens und des Blutdrucks zur Norm. Voraussetzung ist eine normale Nierenfunktion.

1.1.2 Nervale Regulation

Definition. Kreislaufregulation durch das autonome Nervensystem, das den Intrinsic-Mechanismen zum Zweck integrierter

Gesamtregulation übergeordnet ist, schneller reagiert und die Funktionsreserven weiter ausschöpft.

Medulläre autonome Zentren der Kreislaufregulation

Vasokonstriktorisches Areal des Vasomotorenzentrums. Bilateral, im anterolateralen Bereich der oberen Medulla gelegene Neuronengruppe, die über den Sympathikus spontan und kontinuierlich vasokonstriktorische Impulse aussendet. Diese fortlaufende Stimulation wird als Vasomotorentonus bezeichnet. Von demselben Areal gehen via Sympathikus auch exzitatorische Impulse zum Herzen aus.

Vasodilatorisches Areal des Vasomotorenzentrums. Bilateral, in der unteren Hälfte der Medulla, dicht neben dem motorischen Vaguskern gelegene Neuronengruppe. Ihre Fasern ziehen aufwärts in das vasokonstriktorische Areal, hemmen dessen vasokonstriktorische Aktivität und bewirken eine Vasodilatation. Zusätzlich stimulieren sie über den motorischen Vaguskern parasympathische kardioinhibitorische Impulse zum Herzen.

Sensorisches Areal. Beiderseits im Tractus solitarius lokalisiert, verläuft posterolateral in der Medulla oblongata und erstreckt sich bis in den unteren Abschnitt der Pons. Die Neuronen dieses Areals empfangen sensorische Nervensignale vom Vagus und Glossopharyngeus und senden Signale zum vasokonstriktorischen und zum vasodilatorischen Areal aus, die eine reflektorische Kontrolle des Blutdrucks ermöglichen.

Supramedulläre Kontrolle des Vasomotorenzentrums

Das selbständig arbeitende medulläre Vasomotorenzentrum kann durch Impulse aus höheren Zentren beeinflusst werden:

- **Hypothalamus:** Stimulation des vorderen Hypothalamus erhöht den Vagus- oder Parasympathikustonus. Stimulation des hinteren Hypothalamus steigert den Sympathikustonus und setzt den Parasympathikustonus herab.
- **Cortex:** Verschiedene Regionen der Hirnrinde (motorische Rinde, vorderer Temporallappen, Hippokampus u.a.) können die hypothalamischen und medullären Zentren stimulierend oder hemmend beeinflussen. Damit werden die vielfältigen emotionalen, psychomotorischen und sensorischen Effekte auf den Kreislauf verständlich.

Afferente und direkte Stimulation der medullären Zentren

Arterielle Barorezeptoren (high pressure receptors). Dehnungsrezeptoren in der Arterienwand (Karotissinus, Aorta, große Arterien), deren Impulse über den N. vagus und N. glossopharyngeus zum sensorischen Areal (Tractus solitarius) geleitet werden. Von dort gehen dann inhibitorische Impulse zum vasokonstriktorischen Areal des Vasomotorenzentrums und exzitatorische Impulse zum Vaguskern aus. Die permanente Entladungsfrequenz der Rezeptoren steigt bei Blutdruckanstieg und sinkt bei plötzlichem Blutdruckabfall. Auf diese Weise wirkt der Barorezeptorreflex vor allem plötzlichen Änderungen des Blutdrucks entgegen und zwar nach beiden Seiten. Auf langfristige Blutdruckerhöhung sprechen die Barorezeptoren nicht an, sondern verändern ihren Stellwert. Mechanischer Druck auf den Karotissinus stimuliert die Barorezeptoren und bewirkt Blutdruckabfall und Bradykardie. Bei einem durch Wandveränderungen (Arterioklerose, Narben, Lymphome) hypersensitiven Karotissinus ist die Reaktion auf den Karotisdruck verstärkt. Durch massiven Blutdruckabfall und extreme Bradykardie kann es zum Ohnmachtsanfall kommen (Karotis-Sinus-Synkope).

Venöse Barorezeptoren (low pressure receptors). Dehnungsrezeptoren in den Vorhöfen und Pulmonalarterien, die einem Blutdruckanstieg bei Zunahme des Blutvolumens entgegenwirken. Wenn bei einem Volumenanstieg der Druck in den Vorhöfen und den Pulmonalarterien zunimmt, senden die Dehnungsrezeptoren vermehrt Impulse zum vasodilatorischen Areal des Vasomotorenzentrums aus, die durch Vasodilatation den Blutdruck senken. Besonders intensiv ist die Dilatation der afferenten Nierenarteriolen, die über eine Steigerung der glomerulären Filtrationsrate die Urinausscheidung steigert. Die atrialen Rezeptoren hemmen bei Druckanstieg reflektorisch den Vagustonus und bewirken dadurch einen Frequenzanstieg des Herzens (Bainbridge-Reflex).

Direkte Stimulation des Vasomotorenzentrums

Ischämiereaktion des ZNS. Erfolgt bei systolischem Blutdruckabfall unter 50 mmHg oder bei lokaler Durchblutungsstörung der Medulla oblongata: Maximale Stimulation des vasokonstriktorischen Areals des Vasomotorenzentrums mit intensiver generalisierter Vasokonstriktion und extremem Blutdruckanstieg.

Cushing-Reaktion. Spezieller Typ der Ischämiereaktion bei Kompression zerebraler Arterien durch überhöhten Liquordruck. Der reflektorische Blutdruckanstieg lässt den Blutdruck wieder über den Liquordruck steigen.

Sympathikus

Anatomische Gliederung und Überträgerstoffe

Vom Sympathikus gehen alle efferenten adrenergen Impulse des autonomen Nervensystems aus. Sie bewirken an den innervierten Endorganen die Freisetzung von Noradrenalin und im Nebennierenmark die Ausschüttung von Adrenalin, das auf dem Blutweg seine Wirkung entfaltet.

Die **Sympathikusbahn** ist in 2 Neurone gegliedert:

- das **pränglionäre Neuron** mit dem Zellkörper im Seitenhorn des Rückenmarkgrau und
- das **postganglionäre Neuron** mit dem Zellkörper in den paravertebralen oder prävertebralen sympathischen Ganglien.

Die präganglionären Sympathikusfasern sind cholinergisch, d. h. sie setzen an der Synapse in den Ganglien als Überträgerstoff Acetylcholin frei.

Adrenerge Rezeptoren. Die Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin auf die sympathischen Effektorzellen wird durch den Rezeptortyp bestimmt, den diese Zellen tragen. Es kann eine exzitatorische oder inhibitorische Wirkung sein. Zu unterscheiden sind die Rezeptoren α_1, α_2, β_1, β_2 und β_3. Vom α_1- und α_2-Rezeptor konnten je 3 Subtypen geklont werden, die zwar in ihrer Gewebeverteilung, aber nicht in ihren funktionellen Eigenschaften differieren. Ein β_3-Rezeptor ist hauptsächlich im Fettgewebe lokalisiert. Seine Bedeutung für die Lipolyse ist ungeklärt. Noradrenalin und Adrenalin wirken auf α_1-, α_2- und β_1-Rezeptoren annähern gleich stark. Auf β_2-Rezeptoren, deren Stimulation zur Vasodilatation führt, wirkt Noradrenalin erheblich schwächer als Adrenalin.

Innervation und Wirkung am Kreislaufsystem

Periphere Gefäße. Vasokonstriktorische Sympathikusfasern innervieren die mit α_1-Rezeptoren ausgestatteten kleinen Arterien, Arteriolen, Venolen und Venen, nicht aber Kapillaren, präkapilläre Sphinkter und Metarteriolen (Abb. 1.1). Die Konstriktion der Arteriolen und Arterien bewirkt eine Erhöhung des peripheren Gesamtwiderstandes und des Blutdrucks. Durch die Konstriktion der Venolen und Venen wird die Füllungskapazität des Venensystems reduziert. Die Folge ist eine Zunahme des venösen Rückflusses zum Herzen und eine volumeninduzierte Steigerung der Pumpleistung. α_2-Rezeptoren sind an den sympathischen Endausbreitungen und in der pontomedullären Region des ZNS lokalisiert. Ihre Stimulation durch Katecholamine hemmt die Freisetzung von Noradrenalin in den vom Sympathikus innervierten Gefäßen und den zentralen Sympathikustonus.

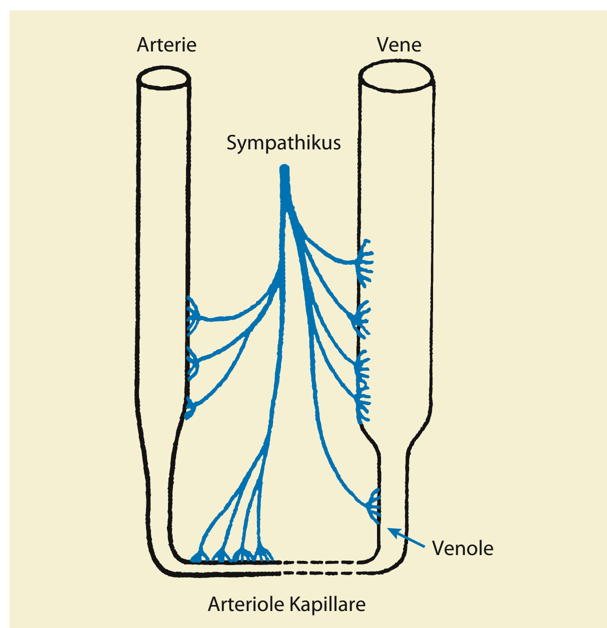


Abb. 1.1. Sympathikus-Innervation des Gefäßsystems

Skelettmuskelgefäße. In der Skelettmuskulatur ist der vasokonstriktorische Sympathikuseffekt relativ schwach. Hier sind die Gefäßmuskelzellen mit α_1- und β_2-Rezeptoren besetzt. Bei körperlicher Arbeit erfolgt eine intensive Vasodilatation durch Autoregulation, und den vasodilatatorischen Effekt des vom Nebennierenmark ausgeschütteten Adrenalins auf die α_2-Rezeptoren.

Herzkranzgefäße. Die epikardialen Gefäße haben überwiegend α_1- und α_2-Rezeptoren, die intramyokardialen überwiegend β_2-Rezeptoren. Unter Ruhebedingungen resultiert ein schwacher vasokonstriktorischer Sympathikustonus. Bei Belastung erfolgt durch metabolische Autoregulation eine dem O_2-Verbrauch proportionale Vasodilatation. Daran ist der Sympathikus indirekt beteiligt, weil er an seinen myokardialen Angriffspunkten die Kontraktilität und damit den Stoffwechsel steigert.

Herz. Sinusknoten, Vorhöfe, AV-Knoten, His-Purkinje-Fasern und Ventrikel haben Adrenorezeptoren der Typen β_1, β_2 und α_1. Im normalen Myokard beträgt das Verhältnis 70–80:20–30. Die adrenergen Rezeptoren im Sarkolemm der Myozyten gehören zu den Protein-G-gekoppelten Rezeptoren. Nach Stimulation der β-Rezeptoren durch Katecholamine verbindet sich der Rezeptor mit dem stimulatorischen G-Protein (G_s), das aus den Untereinheiten α, β und γ besteht. Danach löst sich das an die α-Untereinheit gebundene GDP und wird durch GPT ersetzt. Die damit verbundene Aktivierung des G-Proteins führt zur Abspaltung der GPT tragenden α-Untereinheit. Der GTP-α-Komplex aktiviert nun die in der Membran lokalisierte Adenylatzyklase, die als Second Messenger cAMP bildet. Durch cAMP wird die Proteinkinase A aktiviert, die über eine Phosphorylierung der Calciumkanäle vom Typ L den Calciuminflux und damit die Inotropie steigert. β-Rezeptoren können sich auch mit inhibierendem G-Protein (Gi) verbinden. Daraus resultiert eine Hemmung der Adenylatzyklase. Die adrenergen α_1-Rezeptoren verbinden sich nach der Stimulation mit dem G-Protein G_q, das in der Zellmembran die Phospholipase C_β aktiviert. Diese spaltet Phosphoinositide in 2 Second Messenger, Inositoltriphosphat (IP_3) und Diacylglycerol (DAG). IP_3 stimuliert die Freisetzung von Ca^{++} aus intrazellulären Speichern, während DAG ein potenter Aktivator der Phospholipase C_β ist.

> **Insgesamt nehmen bei gesteigerter Sympathikusaktivität im Sinusknoten die Impulsfrequenz, im AV-Knoten und den His-Purkinje-Fasern die Leitungsgeschwindigkeit und im Arbeitsmyokard die Inotropie zu.**

Parasympathikus

Anatomische Gliederung, Überträgerstoff und Rezeptoren

Der Parasympathikus ist in **prä-** und **postganglionäre Neurone** gegliedert. Der Zellkörper der präganglionären Neurone liegt in den Kernen der Hirnnerven III (N. oculomotorius), VII (N. faci-

alis), IX (N. glossopharyngeus) und X (N. vagus), sowie im 2.–4. Sakralsegment des Rückenmarks. Die Neuriten der präganglionären Neurone werden erst in den Erfolgsorganen auf die postganglionären Neurone umgeschaltet und sind deshalb erheblich länger als die der postganglionären. Etwa 75% aller parasympathischen Nervenfasern, darunter die kreislaufwirksamen, verlaufen im N. vagus. **Überträgerstoff** sowohl an den Synapsen zwischen prä- und postganglionären Neuronen als auch an den Endausbreitungen der postganglionären Neuriten ist das **Acetylcholin**. Man spricht deshalb auch vom **cholinergen autonomen Nervensystem.** Das Acetylcholin reagiert mit **2 Rezeptortypen**. An den Synapsen zwischen prä- und postganglionären parasympathischen (und sympathischen) Neuronen befinden sich Rezeptoren vom **Nikotintyp** (selektive Aktivierung durch Nikotin). Alle von postganglionären parasympathischen Neuronen stimulierten Effektorzellen tragen Rezeptoren vom **Muskarintyp** (selektive Aktivierung durch Muskarin).

Innervation und Wirkung am Kreislaufsystem

Periphere und Skelettmuskelgefäße. Sie haben keine parasympathische Innervation, sondern werden nur vom Sympathikus gesteuert.

Herz. Vom Vagus innerviert werden der Sinusknoten, das Vorhofmyokard und der AV-Knoten. Nur wenige, funktionell unbedeutende Vagusfasern erreichen das Kammermyokard. Eine Vagusstimulation verlangsamt die Sinusknotenimpulse und die Erregungsleitung in den Verbindungsfasern zwischen Vorhofmyokard und AV-Knoten. Außerdem setzt sie die Kontraktilität der Vorhöfe herab. Es resultieren eine Abnahme der Herzfrequenz und der kardialen Pumpleistung.

! Extreme Vagusstimulation kann zum Sinusstillstand und zum AV-Block führen.

1.1.3 Hormonale Regulation

Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Das System dient der kurz- und langfristigen **Blutdruckkontrolle**, die durch Einwirkung auf den Gefäßtonus und das Blutvolumen erreicht wird.

Renin

Aktiviert wird das System durch das Renin, eine Protease, die in den juxtaglomerulären Zellen (JG-Zellen) des Vas afferens der Glomeruli aus Prorenin gebildet und zusammen mit seiner Vorstufe gespeichert wird. Zur Reninsekretion in die Blutbahn kommt es durch:

- Stimulation der Barorezeptoren im Vas afferens als Reaktion auf Blutdruckabfall oder lokale Ischämie,
- Stimulation der JG-Zellen über die Macula densa des juxtaglomerulären Apparates bei Absinken der Na^+- und Cl^--Konzentration im distalen Tubulus,
- Sympathikusstimulation der β_1-Rezeptoren an den JG-Zellen.

Angiotensin

Das Renin spaltet im Blutplasma aus den Angiotensinogen, einem α_2-Globulin, das weitgehend kreislaufinaktive Dekapeptid Angiotensin I ab. Daraus entsteht durch Einwirkung des am Gefäßendothel (hauptsächlich in der Lunge) lokalisierten Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) das aktive Oktapeptid Angiotensin II. Ebenfalls wirksam, wenn auch viel schwächer ist das Heptapeptid Angiotensin III, das beim Abbau des Angiotensin II durch eine Aminopeptidase gebildet wird. Das **Angiotensin II** ist die Schlüsselsubstanz des Systems. Mit 2 unterschiedlichen **Wirkungsmechanismen** trägt es maßgeblich zur Blutdruckstabilisierung bei:

- **Vasokonstriktion durch:**
  - hauptsächlich intensive direkte Kontraktion der Arteriolen, weniger der postkapillären Venolen
  - Verstärkung des peripheren Symathikustonus über eine Hemmung des Noradrenalin-Reuptake in die Nervenenden
  - Stimulation des Vasomotorenzentrums.

! Die Renin-Angiotensin-Vasokonstriktion wird erst 20 Minuten nach Stimulation des Systems voll wirksam, also deutlich langsamer als die Sympathikusaktivierung.

- **Expansion des Blutvolumens durch:**
  - Stimulation der Rückresorption von Na^+, Cl^- und Bikarbonat im proximalen Tubulus, die zur renalen Wasser- und Salzretention führt
  - Konstriktion der renalen Blutgefäße, die den renalen Blutfluss und die Harnausscheidung drosselt
  - Stimulation der Aldosteronsekretion in der Nebennierenrinde. Aldosteron steigert im distalen Tubulus die renale Na^+-Rückresorption und expandiert damit das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen. Die direkten Effekte des Angiotensin II auf die Niere sind dreimal stärker als der indirekte Effekt über das Aldosteron.

Die Expansion des Blutvolumens beginnt einige Stunden nach der Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, dauert aber so lange, bis die Ursache der Stimulation entfällt.

Alle kreislaufwirksamen Effekte des Angiotensin II werden an die Effektorzellen durch AT_1-Rezeptoren vermittelt. AT_2-Rezeptoren sind weit verstreut in fetalen Geweben anzutreffen, weniger bei Erwachsenen. Ihre Funktion ist noch nicht genau bekannt.

Anmerkung: Mehrere Gewebe haben ein lokales Renin-Angiotensin-System, das Angiotensin II produzieren kann. Dazu gehören Gefäßwand, Herz, Gehirn, Nebennierenrinde, Nieren, Uterus und Plazenta. In Tierexperimenten zeigte Angiotensin II

an kardiovaskulären Strukturen folgende, wahrscheinlich parakrine Effekte:

- Stimulation von Migration, Proliferation und Hypertrophie glatter Muskelzellen
- Steigerung der Matrixproduktion glatter Muskelzellen
- Hypertrophie kardialer Myozyten
- Stimulation der Fibroblasten zu vermehrter Bildung von extrazelllärer Matrix.

In analoger Weise scheint Angiotensin II auch beim Menschen wirksam zu sein. Denn die Behandlung mit ACE-Blockern wirkt der Hypertrophie und Fibrosierung des Herzmuskels sowie dem Remodeling des linken Ventrikels nach Myokardinfarkt entgegen.

Antidiuretisches Hormon (ADH, Vasopressin)

Das im Hypothalamus gebildete und im Hypophysenhinterlappen sezernierte Nonapeptid ADH hat 2 kreislaufstabilisierende Wirkungen:

- Durch Stimulation der Wasserrückresorption im distalen Nephron stabilisiert es das Blutvolumen.
- Durch generalisierte Arteriolenkonstriktion, auch in der Skelettmuskulatur, erhöht es den peripheren Gesamtwiderstand und damit den Blutdruck. Die Vasokonstriktion wird durch V_1-Rezeptoren an den Gefäßen vermittelt, die Wasserrückresorption durch V_2-Rezeptoren an den Sammelrohren.

Die Stimulation der ADH-Sekretion durch das Kreislaufsystem erfolgt auf nervalem Weg über die Barorezeptoren im Karotissinus (bei Blutdruckabfall) und in den Vorhöfen (bei Volumenmangel). Während die ADH-Sekretion auf einen von zentralnervösen Osmorezeptoren signalisierten Anstieg der Plasmaosmolarität höchst empfindlich reagiert, springt sie erst auf starken Blutdruckabfall und schwere Volumenverluste an.

Natriuretische Peptide

Zwei im Herzen gebildete Peptide wirken vasodilatatorisch und natriuretisch und vermindern dadurch das Blutvolumen. Sie supprimieren außerdem die Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron- und des adrenergen Systems. Ein drittes natriuretisches Peptid (CNP) wird im Gefäßsystem gebildet. Seine physiologische Bedeutung ist noch nicht genau geklärt. Der natriuretische und vasodilatatorische Effekt wird durch Rezeptoren der Typen A und B vermittelt. Ein Rezeptor vom Typ C trägt zusammen mit einer neutralen Endopeptidase zur Elimination bzw. Regulation der Peptide bei.

ANP (atriales natriuretisches Peptid)

Das Peptid aus 28 Aminosäuren wird in den Myokardzellen beider Vorhöfe gebildet und bei Vorhofdehnung vermehrt sezerniert. Bei seiner Freisetzung wird es vom Pro-ANP, einem in Granula gespeicherten Vorläuferprotein, abgespalten. Die normalen Plasmaspiegel betragen 2–80 pmol/l. Der natriuretische Effekt kommt hauptsächlich durch Dilatation des Vas afferens und die damit verbundene Steigerung der glomerulären Filtrationsrate zustande. Ergänzt wird er durch die Hemmung der Aldosteronsekretion. Per saldo wirkt ANP einer Stauung in den Vorhöfen durch Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Hypervolämie und Hypertonie entgegen. Das ANP im Plasma steigt auch beim paroxysmalen Vorhofflimmern an.

BNP (brain natriuretic peptide)

Die Bezeichnung beruht auf der erstmaligen Isolierung des Peptids aus Schweinegehirn. Es hat 32 Aminosäuren und wird

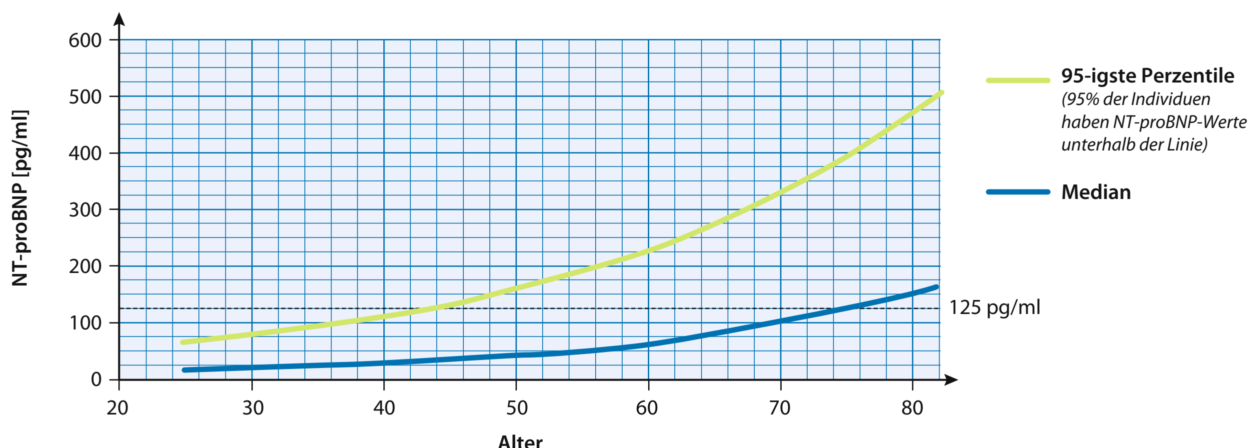


Abb. 1.2. Erwartete NT-proBNP-Werte bei gesunden Individuen in Bezug auf das Alter. Mit zunehmenden Alter werden erhöhte NT-proBNP-Werte immer häufiger auch bei scheinbar Gesunden gefunden. Diese erhöhten Werte zeigen wahrscheinlich ein frühes Stadium und/oder milde Formen einer asymptomatischen kardialen Dysfunktion an (Roche Diagnostics)

hauptsächlich von den Zellen des Kammermyokards gebildet und bei Zunahme des ventrikulären Füllungsdrucks vermehrt freigesetzt. Der Wirkungsmechanismus entspricht dem des ANP, denn es greift an den gleichen Rezeptoren an. BNP entsteht aus proBNP und wird daraus bei der Sekretion abgespalten. In äquimolaren Mengen sezerniert wird auch das inaktive N-terminale Fragment des proBNP (NT-proBNP). Da es mit > 120 min eine höhere Plasmahalbwertszeit hat als BNP (< 20 min), wird die Bestimmung des NT-proBNP bevorzugt zur Messung der BNP-Sekretion verwendet. In Abbildung 1.2 sind die Normalwerte und ihre Altersabhängigkeit wiedergegeben. Inzwischen steht ein Schnelltest für Bedside-Bestimmungen zur Verfügung (▫ Abb. 1.2).

1.1.4 Physikalische Mechanismen

Kapillare Flüssigkeitsverschiebung

Blutdruckanstieg. Anstieg des Kapillardrucks → Zunahme der Filtration von Flüssigkeit ins Interstitium → Abnahme des Blutvolumens → Absinken des Blutdrucks.

Blutdruckabfall. Absinken des Kapillardrucks → Flüssigkeitseinstrom aus dem Interstitium in die Kapillaren → Zunahme des Blutvolumens → Blutdruckanstieg.

Stress-Relaxation der Gefäße

Spontane Anpassung der Wandspannung, vor allem der Venen, an Änderungen der Druckbelastung.

Blutdruckanstieg (z.B. durch Hypervolämie). Zunahme der Gefäßwandspannung → Relaxation der glatten Muskelzellen in der Gefäßwand → Gefäßerweiterung → Blutdruckabfall.

Blutdruckabfall (z.B. durch Blutverlust). Abnahme der Gefäßwandspannung → Tonisierung der glatten Muskelzellen (umgekehrte Streß-Relaxation) → Gefäßverengung → Blutdruckanstieg.

Durch die Adaptation der Wandspannung können akute Veränderungen des Blutvolumens von +30% bis –15% befristet kompensiert werden.

1.1.5 Gesamtregulation

Die adäquate Blutversorgung der Organe und Gewebe hängt von einer bedarfsgerechten Förderleistung des Herzens ab. Bestimmt wird das Herzminutenvolumen durch den venösen Rückfluss, der die Summe aller örtlich regulierten Flussraten im Organismus darstellt.

Die treibende Kraft für den Blutumlauf ist der arterielle Blutdruck, für den die Formel gilt: Arterieller Blutdruck = Herzminutenvolumen × peripherer Gesamtwiderstand

Die dargestellten Regulationsmechanismen gewährleisten durch ihr Zusammenwirken, dass in Ruhe und bei Belastung das benötigte Blutvolumen gefördert wird und der Blutdruck die erforderliche Höhe erreicht.

Adaptation an erhöhten Blutbedarf

Basisregulation durch Intrinsic-Mechanismen: Erhöhter peripherer Blutbedarf → autoregulatorische Vasodilatation → Zunahme des venösen Rückflusses → Zunahme der kardialen Pumpleistung → Anstieg des Herzminutenvolumens und des Blutdrucks. Bei starker Belastung zusätzliche Sympathikusaktivierung (bei gleichzeitiger Herabsetzung des Parasympathikustonus) mit Steigerung der Schlagfrequenz und Inotropie des Herzens, Vasokonstriktion (Haut, Splanchnikus, Niere) mit Änderung der Blutverteilung zugunsten der Organe mit erhöhtem Bedarf (Muskulatur) und Steigerung des venösen Rückflusses durch Venenkonstriktion.

Adaptation an Blutdruckabfall

Vorkommen: Orthostase, generalisierte Vasodilatation, Hypovolämie, Herzschwäche.

Sofortkompensation: Sympathikusstimulation durch Barorezeptoren, evtl. durch zerebrale Ischämiereaktion. Wirkungseintritt in Sekunden. Große Wirkungsintensität, Wirkungsdauer einige Stunden bis Tage.

Mittelfristige Kompensation: Vasokonstriktion durch Angiotensin II und Vasopressin, umgekehrte Stressrelaxation der Gefäße, kapillare Flüssigkeitsverschiebung aus dem Interstitium in die Blutbahn. Wirkungseintritt nach Minuten. Wirkungsintensität schwächer als bei der Sofortkompensation, Wirkungsdauer Stunden, Tage, Wochen.

Langfristige Kompensation: Renale Wasser- und Salzretention mit Anstieg des Blutvolumens durch Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Mit dem Blutvolumen steigen venöser Rückfluss, Herzminutenvolumen und arterieller Blutdruck. Wirkungseintritt nach Stunden, Wirkungsintensität groß, Wirkungsdauer unbefristet.

Adaptation an Blutdruckanstieg

Vorkommen: Hypervolämie verschiedener Genese mit peripherer Vasokonstriktion. Pharmaka-Überdosierung.

Sofortkompensation: Sympathikushemmung und Vagusstimulation durch den Barorezeptorreflex. Wirkungseintritt in Sekunden, Wirkungsintensität groß, Wirkungsdauer Stunden bis einige Tage.

Mittelfristige Kompensation: Stressrelaxation der Gefäße, kapillare Flüssigkeitsverschiebung aus der Blutbahn ins Interstitium. Drosselung der Freisetzung von Angiotensin II und Vasopressin.

Abnahme des Blutvolumens, des venösen Rückflusses, des Herzminutenvolumens und des Blutdrucks. Wirkungseintritt nach Minuten, Wirkungsintensität mittelstark, Wirkungsdauer Stunden, Tage, Wochen.

Langfristige Kompensation: Steigerung der renalen Wasserausscheidung durch »pressure-diuresis«, Ausschüttung von ANP und Inaktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Dadurch Beseitigung der Hypervolämie und Normalisierung des Blutdrucks, Wirkungseintritt nach Stunden, Wirkungsintensität groß, Wirkungsdauer unbefristet. Voraussetzung ist eine normale Nierenfunktion.

1.2 Kreislaufschock

1.2.1 Pathophysiologie

Definition. Akute Minderdurchblutung ausgedehnter Körperregionen, die zu schweren Zellschäden und zum irreversiblen Kreislaufversagen führen kann.

Pathogenetische Klassifizierung

Schock durch primäres Herzversagen (kadiogener Schock)

Kritische Verminderung des Herzminutenvolumens infolge Pumpschwäche des Herzens bei ausreichendem venösem Blutrückfluss.

Ursachen. Herzinfarkt, Kardiomyopathie, dekompensierte Vitien, tachy- und bradykarde Rhythmusstörungen, Perikarditis constrictiva, Herztamponade.

Schock durch Verminderung des venösen Rückflusses

Kritische Herabsetzung des Herzminutenvolumens infolge Verminderung des venösen Blutangebotes bei intaktem Herzen.

Ursachen.

- **Hypovolämie:** Blutverluste, Plasmaverluste (Verbrennungen, entzündliche oder traumatische Kapillarschädigung), Dehydratation (renale oder extrarenale Flüssigkeitsverluste).
- **Mechanische Rückflussverminderung:** Verlegung großer Venen, Lungenembolie.
- **Periphere Vasodilatation:** neurogener Schock (Schädigung des Vasomotorenzentrums durch Ischämie, Hirnödem oder Traumen), reflektorischer Abfall des Vasomotorentonus (Schmerz, Schreck), toxische periphere Vasodilatation (Anaphylaxie, Narkotika), regulatorische Vasodilatation der Haut (Fieber, Hitze) oder der Muskulatur (Arbeit). Orthostatische Regulationsstörungen bezeichnet man nicht als Schock, da sie im Liegen aufhören.

Schock durch primäre Mikrozirkulationsstörungen

Inadäquate Gewebeperfusion infolge Zirkulationssperre in der Endstrombahn mit arteriovenösen Kurzschlüssen. Vorkommen bei gramnegativen Infektionen (Endotoxin-Intoxikation, generalisierte intravaskuläre Gerinnung).

Hämodynamik und Kompensationsmechanismen

Primärer Abfall des Herzminutenvolumens

Frühphase: Blutdruckabfall → Reaktion der Barorezeptoren → reflektorische Steigerung des Sympathikustonus, Abnahme des Vagustonus, Freisetzung von → Angiotensin II und Vasopressin → intensive periphere Vasokonstriktion unter Aussparung des Koronar- und Hirnkreislaufs (Zentralisation) → Erhöhung des peripheren Gesamtwiderstandes → Wiederanstieg des Blutdrucks auf ein mäßig erniedrigtes Niveau.

Spätphase: Anhaltende Drosselung der Gewebedurchblutung → Gewebehypoxie und Azidose → Steigerung der Kapillarpermeabilität → Plasmaübertritt ins Interstitium → Bluteindickung (sekundäre Hypovolämie), Erythrozytenaggregation, zuletzt auch intravaskuläre Gerinnung (durch gerinnungsaktive Substanzen aus Endothelzellen, Thrombozyten und Leukozyten) → Behinderung der Mikrozirkulation, Abnahme des venösen Rückflusses → weitere Abnahme des Herzminutenvolumens mit Blutdruckabfall → Zunahme der ischämischen Gewebeschädigung (Circulus vitiosus).

Primäre Störung der Mikrozirkulation (septischer Schock)

Frühphase: Endotoxineinwirkung auf die kleinen Blutgefäße → Spasmus der Arteriolen und Venolen, Stagnation des Blutes in den Kapillaren → Eröffnung arteriovenöser Anastomosen mit Shunteffekt → Herabsetzung des peripheren Gesamtwiderstandes trotz Perfusionsstörung der Gewebe → Zunahme des venösen Rückflusses und des Herzminutenvolumens bei mäßigem Blutdruckabfall.

Spätphase: Stase im Kapillargebiet → O_2-Mangel und Azidose im Gewebe → Lösung des Arteriolenspasmus bei weiterbestehender Venolenkonstriktion, Freisetzung von Bradykinin, Aktivierung des Hagemann-Faktors → Blutpooling im Kapillargebiet mit Erhöhung der Kapillardrucks, Permeabilitätssteigerung, Plasmaübertritt ins Interstitium → Bluteindickung (roter Sludge), intravaskuläre Gerinnung → Verminderung des effektiven Blutvolumens und des venösen Rückflusses → Absinken des Herzminutenvolumens und des Blutdrucks → reaktive periphere Vasokonstriktion mit Perfusionsstörung im Gewebe (Circulus vitiosus).

Organschäden und Funktionsstörungen

Haut: Im Schock mit herabgesetztem Herzminutenvolumen und Zentralisation des Kreislaufs feucht-kalt und extrem blass. In der Frühphase des septischen Schocks warm und trocken. Bei intra-

vaskulärer Gerinnung und Verbrauchskoagulopathie Blutungen und Nekrosen.

Nieren: Blutdruckabfall und Vasokonstriktion → Abnahme der glomerulären Filtrationsrate → Oligurie bis zur Anurie, Anstieg von Harnstoff und Kreatinin im Serum. Bei anhaltender schwerer Ischämie akutes Nierenversagen infolge tubulärer Nekrose. Bei intravaskulärer Gerinnung (septischer Schock) droht irreversible Rindennekrose beider Nieren.

Gastrointestinaltrakt: Reflektorische Vasokonstriktion oder intravaskuläre Gerinnung mit Mikrothromben → Sugillationen, blutende Erosionen und Ulzera der Magen- und Darmschleimhaut.

Leber: Ischämie durch Vasokonstriktion → Einzelzellnekrosen bis zu ausgedehnten läppchenzentralen Nekrosen.

Pankreas: Ischämie durch Vasokonstriktion → Drosselung der Insulinsekretion mit Hyperglykämie.

Lunge: Bei kardiogenem Schock Lungenödem durch pulmonale Stauung (pulmonaler Kapillardruck erhöht), besonders nach zu starker Infusionsbehandlung. Bei septischem Schock durch Endotoxin oft irreversibles Lungenödem mit normalem intrapulmonalen Kapillardruck (ARDS: acute respiratory distress syndrome). Ursache ist eine Kapillarschädigung mit Permeabilitätssteigerung durch Zytokine aus Blutzellen und eine Störung der Surfactantproduktion.

Herz: Die Ventrikelfunktion bleibt im Schock relativ lange intakt (Ausnahme kardiogener Schock). Erst ein kritischer Blutdruckabfall führt über einen Circulus vitiosus zum Herzversagen: Abnahme der Koronarperfusion → myokardialer O_2-Mangel (beschleunigt durch Sympathikusstimulation, die den O_2-Verbrauch steigert) → Störung des oxydativen Myokardstoffwechsels (Glykolyse, Laktatbildung, ATP-Abfall) → Verminderung der Kontraktilität → Abnahme von Herzminutenvolumen und Koronarperfusion → weiterer Blutdruckabfall. Zusätzliche Komplikationen: Supraventrikuläre und ventrikuläre Rhythmusstörungen, bei septischem Schock Freisetzung myokarddepressorischer Substanzen.

Gehirn: Perfusionsstörung bei Abfall des arteriellen Mitteldrucks unter 60 mmHg. Zunächst psychomotorische Unruhe (Adrenalineffekt), Angstzustände, Verwirrtheit. Bei arteriellem Mitteldruck von 35 mmHg Übergang in Bewusstlosigkeit. Im Terminalstadium ischämische Schädigung des Vasomotorenzentrums mit Absinken des Vasomotorentonus bis zur Aufhebung der zentralen Kreislaufregulation.

Stoffwechsel: Laktatazidose durch O_2-Mangel im Gewebe. Hyperglykämie durch Glykogenolyse und Hemmung der Insulinsekretion. Nach Erschöpfung der Glykogenvorräte Tendenz zur Hypoglykämie.

Stadien des Schocks

Kompensierter (nicht progredienter) Schock: Kompensationsmechanismen erhalten die Perfusion der lebenswichtigen Organe aufrecht. Nur relativ geringer Blutdruckabfall. Volle Reversibilität durch Beseitigung der Schockursache (z.B. Blutersatz bei hämorrhagischem Schock).

Progredienter Schock: Kompensationsmechanismen so weit ausgeschöpft, dass ein Circulus vitiosus in Gang gesetzt wird: Die schockbedingten Funktionsstörungen verschlechtern die Perfusion der Organe und Gewebe weiter und verstärken den Schock. Kritische Situation besonders für das Herz. Lebensrettung nur durch intensive Sofortbehandlung möglich.

Irreversibler Schock: Exitus durch keine Therapie mehr abzuwenden. Die Irreversibilität ist klinisch nicht zu diagnostizieren, sondern ergibt sich aus dem Verlauf. Nicht das Ausmaß des Blutdruckabfalls, sondern das der Perfusionsstörung ist für den Schweregrad des Schocks maßgebend. Die Irreversibilität des Schocks resultiert aus der Zellzerstörung in den vitalen Organen (durch Unterschreitung des kritischen O_2-Defizits und zirkulierende toxische Substanzen). Todesursache ist meisten die irreparable Schädigung des Herzens.

1.2.2 Klinik

Symptome des verkleinerten Herzminutenvolumens

- kleiner Puls: durch verkleinertes Schlagvolumen
- niedriger Blutdruck, Verkleinerung der Blutdruckamplitude
- Muskelschwäche: durch reflektorische Ischämie
- Temperaturabfall: durch verminderte Stoffwechselaktivität
- Bewusstseinstrübung, Stupor, Bewusstlosigkeit: durch zerebrale Ischämie.

Symptome der sympathikoadrenalen Stimulation

- Tachykardie
- motorische Unruhe
- feucht-kalte Haut, Akrozyanose
- Oligurie, Anurie.

Ursachenabhängige Symptome

- kardiogener Schock: Zeichen der Herzkrankheit (Infarkt, Lungenembolie etc.)
- septischer Schock: Schüttelfrost, Fieber, intravaskuläre Gerinnung mit Verbrauchskoagulopathie
- Schocklunge: Hyperventilation mit Hypokapnie, Hypoxie; initial respiratorische Alkalose, final metabolische Azidose
- hämorrhagischer Schock: Hämatokritabfall nach 2–6 Stunden

- hypovolämischer, nichthämorrhagischer Schock (z.B. bei Cholera): Hämokonzentration mit erhöhtem Hämatokrit
- anaphylaktischer Schock: Dyspnoe, Bronchospastik, Urticaria nach Antigenkontakt.

1.2.3 Therapie

Symptomatische Therapie

Allgemein: Patient warmhalten, Beine etwas hochlagern, um den venösen Rückfluss zu verbessern. Beim **kardiogenen Schock** Oberkörper hochlagern. Großzügige Schmerzlinderung mit Morphin i.v. (5 mg in 2 min). O_2-Applikation durch Nasensonde, Infusion anlegen. Transport zur nächsten Intensivstation. Dort fortlaufende Kontrolle von Temperatur, Atmung, Urinausscheidung (Blasenkatheter), EKG, Blutdruck (möglichst intraarteriell), mit zentralem Venenkatheter Druck im rechten Vorhof (CVP) und in den Lungenkapillaren (PCWP: pulmonary capillary wedge pressure). Messung des Herzminutenvolumens mit der Thermodilutionsmethode. Bestimmung des peripheren Gefäßwiderstandes. Zu überwachen sind ferner pO_2, pCO_2 und pH, Elektrolyte, Harnstoff, Kreatinin, Blutbild und Gerinnungsparameter. Bei Herzkreislaufstillstand kardiopulmonale Reanimation.

Volumensubstitution: Wichtigste Sofortmaßnahme zur Steigerung von venösem Rückfluss, Herzminutenvolumen und Blutdruck. Erreicht wird damit ein Nachlassen der kompensatorischen Vasokonstriktion und der Tachykardie. Abgesehen vom kardiogenen Schock mit Lungenstauung und einigen Sonderfällen (Herztamponade, Lungenembolie) liegt beim Schock immer eine absolute Hypovolämie oder eine Verminderung des effektiven vaskulären Volumens (infolge venösen Poolings) vor.

> **Infundiert wird bis zum normalen bzw. erhöhtem CVP, beim kardiogenen Schock bis zum erhöhten PCWP, der dem erhöhten diastolischen Füllungsdruck des linken Ventrikels entspricht.**

Aufgefüllt wird der Kreislauf initial mit 0,9%iger Kochsalzlösung oder mit Ringerlösung, die durch Kolloidlösungen (Dextran 60) ergänzt werden können. Im hämorrhagischen Schock sind Erythrozyten- oder Vollblutkonserven angezeigt, bis zu einem Hb-Wert von mindestens 10 g/dl.

Azidoseausgleich: Gegen die metabolische Azidose werden 50–100 ml 8,4%ige Natriumbikarbonatlösung (1 mEq/ml) unter Kontrolle des Bikarbonatspiegels im Blut langsam infundiert. Wichtiger zur Beseitigung der Azidose ist die Behandlung der Schockursache.

Katecholamine: Bei ungenügendem Blutdruckanstieg nach Volumensubstitution oder primär normalem CVP ist Dopamin i.v. indiziert: 4–20 µg/kg/min. Es steigert die Freisetzung von Noradrenalin an den sympathischen Nerven im Herzen und an den peripheren Gefäßen und besitzt dadurch einen positiv inotropen und vasokonstriktorischen Effekt. Zugleich wirkt es über Dopaminrezeptoren vasodilatatorisch auf Nieren- und Splanchnikusgefäße. Reicht Dopamin nicht aus, wird Noradrenalin infundiert (2–20 µg/min). Nach Anhebung des Blutdrucks kann zur Steigerung der kardialen Kontraktilität die Infusion von Dobutamin indiziert sein (2,5–15 µg/kg/min). Dobutamin stimmuliert nur die β_1- und β_2- adrenergen Rezeptoren und steigert die Vasokonstriktion nicht. Bei mangelhafter Wirksamkeit kommen zusätzlich die Phosphodiesterase-Inhibitoren Milrinon und Enoximon in Betracht. Beide Substanzen greifen nicht an den β-Rezeptoren an und wirken positiv inotrop und vasodilatatorisch. Bei infauster Prognose ggf. Assist Device oder Herztransplantation. Beim anaphylaktischen Schock ist die sofortige i.v. Injektion von Adrenalin indiziert. Starke Bradykardien werden mit Atropin behandelt.

Apparative Maßnahmen

Endotracheale Intubation: Zur Freihaltung der Atemwege, Sekretentfernung und Sauerstoffzufuhr.

Maschinelle Beatmung: Bei respiratorischer Insuffizienz und beginnender Schocklunge. Mit positivem endexspiratorischem Druck werden Mikroatelektasen beseitigt und die O_2-Sättigung des Blutes gesteigert.

Manuelle Herzdruckmassage: Bei systolischem RR <50 mmHg und Herzstillstand.

Intraaortale Ballongegenpulsation: (Abb. 1.3) Platzierung des über die A. femoralis eingeführten Ballonkatheters in der Aorta

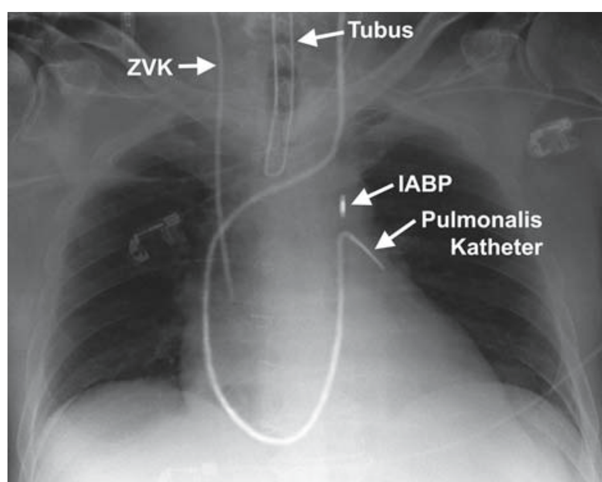


Abb. 1.3. Röntgenthorax (liegend) eines 72-jährigen beatmeten Patienten im kardiogenen Schock mit liegender intraaortaler Gegenpulsation (IABP) zur Kreislaufunterstützung und invasivem Kreislaufmonitoring mittels zentralem Pulmonaliskatheter

descendens unterhalb des Subklaviaabganges. EKG-gesteuertes Aufblasen in der frühen Diastole steigert die Koronarperfusion. Deflation in der frühen Systole senkt die Nachlast und steigert das Schlagvolumen des Herzens. Indiziert im kardiogenen Schock (Kontraindikation bei Aorteninsuffizienz).

Passagerer transvenöser elektrischer Herzschrittmacher: Bei SA- und AV-Block 3. Grades.

Elektrische Defibrillation: Bei tachykarden Rhythmusstörungen.

Chronische venovenöse Hämofiltration: Bei prärenalem Nierenversagen.

Kausale Therapie

Kardiogener Schock: Bei akutem Infarkt Revaskularisierung durch Thrombolyse mit anschließender Antikoagulation (Heparin) falls kein kardiologisches Zentrum zur Verfügung steht. Wenn vorhanden oder in 1–2 Stunden erreichbar, sofortige Verlegung (mit ärztlicher Begleitung) zur primären Revaskularisierung durch perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA), möglichst mit Stentimplantation. Beim Misslingen der PTCA auch Frühbypassoperation. Besonders erfolgversprechend sind Revaskularisierungsversuche in den ersten 12 Stunden nach Beginn der Infarktsymptome. Der günstigste Abstand beträgt 1–3 Stunden. Perikarddrainage bei Herztamponade. Klappenoperation bei akuter Klappeninsuffizienz oder dekompensierter Aortenstenose.

Lungenembolie: Thrombolyse, besser kathetergesteuerte Thrombusfragmentation plus Thrombolyse oder Embolektomie.

Hämorrhagischer Schock: Chirurgische oder endoskopische Blutstillung.

Septischer Schock: Bakterizide Antibiotika, die gegen grampositive und gramnegative Erreger wirksam sind (z.B. Ceftriaxon 2 g/Tag plus Gentamycin 3 mg/kg/Tag oder Levofloxacin 500–700 mg alle 12 Std. plus Clindamycin 600 mg alle 8 Std.). Ausschaltung des Sepsisherdes. Bei partieller NNR-Insuffizienz (Plasmacortisol <9 µg/dl nach 25 µg ACTH) 50 mg Hydrocortison alle 6 Std. Antikoagulation mit rekombinantem aktiviertem Protein C (aPC). Antimediatoren-Wirkstoffe (Ibuprofen, lösliche Rezeptoren für TNF-α und monoklonale Antikörper gegen TNF-α) haben den Tod am septischen Schock nicht verhindert. Trotz aller Maßnahmen sterben 40–60% der Patienten.

Schock bei Intoxikationen: Spezifisches Antidot, Hämoperfusion, Hämodialyse, Hämofiltration.

1.3 Arterielle Hypotonie und Synkopen

1.3.1 Essenzielle Hypotonie

Definition. Niedriger Blutdruck, bei Männern dauernd unter 110/60, bei Frauen unter 100/60 mmHg, ohne organische Ursache.

Klinik. Konstitutionell niedrig eingestellter Blutdruck mit intakter Blutdruckregulation ohne klinische Symptome und ohne Krankheitswert, ja sogar mit erhöhter Lebenserwartung. Die nach unten eingeschränkte Reaktionsbreite des Blutdrucks bedingt aber eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber hypotensiv wirkenden Faktoren.

1.3.2 Sekundäre Hypotonie

Ätiologie und Pathogenese. Symptomatische Hypotonien entstehen durch Herabsetzung des Herzminutenvolumens, des peripheren Gefäßwiderstandes, des Blutvolumens oder des venösen Rückflusses. Diese pathogenetischen Faktoren kommen auch in Kombinationen vor. Die wichtigsten Ursachen sind:
- **kardiale Funktionsstörungen:** schwere Herzinsuffizienz, Stenose der Aorten,- Mitral-, Pulmonal- oder Trikuspidalklappe, hypertrophisch-obstruktive Kardiomyopathie, dilatative Kardiomyopathie, Herzinfarkt, Lungenembolie, paroxysmale Tachykardien und Tachyarrhythmien, extreme Bradykardien,
- **nervale und vaskuläre Funktionsstörungen:** orthostatische Hypotonie und Synkopen.
- **metabolische und endokrine Störungen:** Morbus Addison, Hypaldosteronismus, Hypothyreose, Anorexia nervosa, Hyperparathyreoidismus (polyurisch bedingte Hypovolämie), Flüssigkeitsverluste (Blutungen, Verbrennungen, Durchfälle etc.).
- **blutdrucksenkende Pharmaka:** Vasodilatoren, α- und β-Rezeptorenblocker, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, zentral wirksame Sympathikolytika, Ganglienblocker, Reserpin, negativ-inotrop wirkende Pharmaka.

Klinik. Durch Kompensationsmechanismen können die sekundären Hypotonien symptomlos bleiben. Sie manifestieren sich am häufigsten im Stehen mit Schwindelgefühl, Herzklopfen und Schwächegefühl. Nicht selten wird über rasche Erschöpfung bei körperlicher Belastung geklagt, über Kopfschmerzen Konzentrationsschwäche und kalte Füße. Klinische Zeichen sind neben den Symptomen der Grundkrankheit Hautblässe und ein kleiner, leicht unterdrückbarer Puls.

Therapie. Behandlung der Grundkrankheit. Verbesserung des venösen Rückflusses durch Erhöhung des Blutvolumens (mehr trinken und mehr Salz konsumieren, Mineralokortikoide), vasokonstriktorische Substanzen.

1.3.3 Orthostatische Kreislaufstörungen

Normale Orthostasereaktion

Stabilisiert den Kreislauf in aufrechter Körperhaltung durch folgende Mechanismen: Aufstehen → Blutpooling in den Beinen (300–800 ml) → Abnahme des venösen Rückflusses → Abfall der kardialen Förderleistung → Blutdruckabfall → Reaktion der arteriellen Pressorezeptoren (Abnahme der inhibitorischen Impulse zum Vasomotorenzentrum (▶ Kap. 1.1.2) → Zunahme des Sympathikustonus und Abnahme des Vagustonus → Anstieg des peripheren Gefäßwiderstandes, Steigerung des venösen Rückflusses durch Tonisierung der venösen Kapazitätsgefäße, Zunahme der Herzfrequenz → Wiederanstieg des Blutdrucks. Bei fortdauerndem Stehen werden auch die ADH-Sekretion und das Renin-Angiotensin-System aktiviert. Die kontrahierte Beinmuskulatur steigert den venösen Rückfluss.

Orthostatische Hypotonie

Definition: Abfall des systolischen Blutdrucks um mindestens 20 mmHg, oder des diastolischen um mindestens 10 mmHg nach dem Aufstehen aus liegender Position über mindestens 3 Minuten.

Klassifizierung.

Asympathikotone orthostatische Hypotonien durch partiellen oder totalen Ausfall des Barorezeptorreflexes: Blutdruckabfall ohne oder mit ungenügender reflektorischer Sympathikusaktivierung. Herzfrequenz und peripherer Gefäßtonus steigen nicht oder nur inadäquat an.

- **Bradbury-Eggleston-Syndrom (PAF: pure autonomic failure):** Zugrunde liegt der orthostatischen Hypotonie eine chronische **postganglionäre autonome Insuffizienz** unklarer Ursache mit herabgesetzter Neuronendichte in den sympathischen Ganglien und erniedrigtem, nicht stimulierbarem Plasmanoradrenalinspiegel. Kommt sehr selten vor und betrifft überwiegend Männer nach dem 60. Lebensjahr. Die Beeinträchtigung ist erheblich, die Lebenserwartung aber nicht verkürzt. Im Verlauf können Impotenz, Blasenstörungen, Verlust des Schwitzens und verminderte Tränen- und Speichelsekretion hinzukommen.
- **Shy-Drager-Syndrom:** Ätiologisch ungeklärte Degeneration der **präganglionären sympathischen Neurone** in der Columna mediolateralis des Rückenmarks. Der Prozess bleibt aber nicht auf das autonome Nervensystem beschränkt, sondern greift auf viele andere Hirnregionen über. Vorkommen sehr selten. Krankheitsbeginn zwischen dem 45. und 55. Lebensjahr. Im Frühstadium nur Symptome der autonomen Dysfunktion: Schwere orthostatische Hypotonie mit normalem, aber nicht steigerungsfähigen Plasmanoradrenalinspiegel, Hypertonie im Liegen, Impotenz, Blasenentleerungsstörungen, Obstipation und verminderte Schweißbildung. Im Laufe von 5 Jahren treten parkinsonähnliche Symptome (Rigor, Tremor, Bradykinesie, Dysarthrie, Psycholabilität) und Pyramidenzeichen hinzu. Die Patienten sterben nach 7–10 Jahren, meistens an pulmonalen Komplikationen der Immobilität.
- **Weitere zentralnervöse Erkrankungen:** Eine orthostatische Hypotonie tritt relativ häufig im fortgeschrittenen Stadium des Morbus Parkinson auf. Sie kommt auch bei Tumoren der hinteren Schädelgrube und bei Syringobulbie vor. Zugrunde liegt ihr offenbar eine zentrale Blockierung des Barorezeptorreflexes.
- **Periphere autonome Neuropathien:** Infolge Schädigung der Neuriten verminderte Speicherung und Freisetzung von Noradrenalin an den sympathischen Endausbreitungen in den Arteriolen und venösen Kapazitätsgefäßen. Vorkommen bei Diabetes mellitus, Amyloidose, Porphyrie, chronische Alkoholintoxikation und Guillain-Barr-Syndrom (akute entzündliche demyelinisierende Radikulitis).

Orthostatische Hypotonie durch venöse Rückflussstörung bei intaktem Barorezeptorreflex (sympathikotone orthostatische Hypotonie): Trotz Sympathikusaktivierung mit Tachykardie und Vasokonstriktion sinkt der Blutdruck, weil der venöse Rückfluss zum Herzen abnimmt. Ursachen sind:

- **Hypovolämie:** Flüssigkeitsverluste nach außen (Blutungen, Saluretika, Polyurien, intestinale Flüssigkeitsverluste, Verbrennungen), Flüssigkeitsverluste nach innen (Aszites, nephrotisches Syndrom), ungenügende Flüssigkeitszufuhr. Blutdruck meistens schon im Liegen niedrig. Nach dem Aufstehen stärkere Herzbeschleunigung, Vasokonstriktion und stärkere Erhöhung des Plasmanoradrenalins als bei normaler Orthostasereaktion – dennoch Blutdruckabfall.
- **Venöses Pooling:** Versacken des Blutes in der unteren Körperhälfte bei Varikosis und mangelhaftem Muskeltonus (Wegfall der Venenkompression durch Bein- und Bauchmuskeln) nach längerer Bettlägerigkeit, bei geschwächten und alten Menschen. Vasokonstriktion und Tachykardie genügen zur Normalisierung des venösen Rückflusses nicht.
- **Vasodilatation:**
  - Durch blutdrucksenkende Pharmaka: Alpharezeptorenblocker (Urapidil, Prazosin, Chlorpromazin), Antidepressiva, Clonidin, ACE-Blocker, AT_1-Rezeptorenblocker, Nitrate, Alkohol etc. Im Stehen reflektorische Tachykardie, die bei Substanzen mit blockierendem Effekt auf Betarezeptoren ausbleibt (Carvedilol).
  - Postprandiale Vasodilatation im Splachnikusgebiet kann bei alten Personen eine ausreichende periphere Vasokonstriktion nach dem Aufstehen verhindern (postprandiale orthostatische Hypotonie).
  - Durch wämeregulatorische Vasodilatation der Haut in hoher Umgebungstemperatur kann im Stehen ebenfalls eine ausreichende periphere Vasokonstriktion ausbleiben.

Orthostatische Hypotonie aus kardialer Ursache: Die Förderleistung des Herzens kann trotz Sympathikusaktivierung nicht adäquat gesteigert werden: Vorkommen bei akutem Herzinfarkt, Tachyarrhythmien, hochgradiger Aortenstenose und schwerer Kardiomyopathie.

Orthostatische Hypotonie durch Cortisolmangel: Cortisol steigert die Reaktivität der glatten Gefäßmuskulatur gegenüber Noradrenalin, stimuliert die Bildung adrenerger Rezeptoren in der Gefäßwand und hat einen mineralokortikoiden Effekt auf das Blutvolumen. Bei Nebennierenrindeninsuffizienz und plötzlichem Absetzen einer langdauernden Glukokortikoidtherapie resultiert eine Hypotonie mit ausgeprägter orthostatischer Komponente.

Klinik. Die Symptome der orthostatischen Hypotonie beruhen auf mangelhafter Durchblutung des Gehirns und der Muskulatur und – soweit vorhanden – auf der Symathikusstimulation. Sie bilden sich im Liegen mit der Verbesserung des venösen Rückflusses schnell zurück. Bei intakten zerebralen Arterien mit guter Compliance kann die orthostatische Hypotonie symptomlos bleiben.

Hypotone Regulationsstörung (faintness): Müdigkeit, Mattigkeit, Leeregefühl im Kopf, Schwindel, Herzklopfen, Hautblässe, Empfindung von Ohnmachtsnähe mit Übelkeit und Schwäche. Die Patienten können sich aber aufrecht halten.

Orthostatischer Kollaps: Plötzliches Einsetzen von generalisierter Muskelschwäche, Schweißausbrüchen, Flimmern oder Schwarzwerden vor den Augen mit nachfolgendem Bewusstseinsverlust, durch den die Patienten umsinken. Übelkeit und Erbrechen können nachfolgen. Man beobachtet hochgradige Hautblässe, kalten Schweiß auf der Stirn und einen kleinen frequenten Puls. Bei asympathikotonem Kollaps fehlen Tachykardie und Hautschweiß.

Diagnostik.

Stehversuch: Nach 10 Minuten Ruhelage 5 Minuten frei stehen. Puls- und Blutdruckmessung jede Minute.

- **Normale Regulation:** Nach dem Aufstehen geringer Abfall des systolischen Drucks (0–15 mmHg) und leichter Anstieg des diastolischen Drucks (0–5 mmHg). Der Pulsdruck (Blutdruckamplitude) sinkt nicht unter 30 mmHg. Anstieg der Pulsfrequenz um 10–20%. Im Liegen werden nach einer Minute die Ausgangswerte erreicht.
- **Labile Regulation:** Systolischer Druckabfall und diastolischer Druckanstieg etwas stärker. Absinken des Pulsdrucks auf 10–15 mmHg. Zeichen der gesteigerten Sympathikusstimulation. Im Liegen nach einer Minute Ausgangswerte.
- **Insuffiziente Regulation:** Absinken des Pulsdrucks auf Werte unter 10 mmHg bei starkem Abfall des systolischen und entsprechendem Anstieg des diastolischen Drucks. Pulsfrequenz über 120 mmHg. Häufig Übergang in Kollaps. Trotz maximaler Stimulation reicht der Sympathikustonus zur Kompensation nicht aus. Es muss eine nichtneurogene Störung des venösen Rückflusses vorliegen.
- **Asympathikotone Regulation:** Nach dem Aufstehen sofortiges Absinken des systolischen und diastolischen Drucks ohne Pulsbeschleunigung, Schwächeanfall, Kollaps.

Steh-EKG: Erfasst normale und gesteigerte reflektorische Sympathikotonie.

- **Normal:** Zunahme der Herzfrequenz. P-Vergrößerung in II, aVF und III. Rechtsdrehung des QRS-Vektors. Geringe aszendierende ST-Senkung und T-Abflachung in V_4–V_6.
- **Gesteigerte Sympathikotonie:** Erhebliche Tachykardie. Hohe P-Zacken in II, aVF und III. Erhebliche ST-Senkung und biphasisches T in II, aVF, III und V_4–V_6.

Plasma-Noradrenalin: Gradmesser für die Noradrenalinfreisetzung an den sympathischen Endausbreitungen.

- **Normal:** Im Stehen nach 5 Minuten Anstieg auf das Doppelte.
- **Hypovolämie:** Im Stehen nach 5 Minuten Anstieg auf das Dreifache.
- **Neurogene orthostatische Hypotonie:**
  - periphere Form: erniedrigter Ruhewert, kein Anstieg im Stehen und nach Tyramingabe
  - zentrale Form: normaler Ruhewert, kein Anstieg im Stehen, normaler Anstieg nach Tyramingabe.

Therapie. Die Therapie der **orthostatischen Hypotonie erfolgt symptomatisch:**

- **Volumenauffüllung:** Langfristig am wirksamsten ist die Steigerung bzw. Stabilisierung des Blutvolumens durch reichlichen Flüssigkeits- und Kochsalzkonsum, im Bedarfsfall ergänzt durch das Mineralokortikoid Fludrocortison (Astonin H®) in einer Tagesdosis von 0,05–0,1 mg per os. Mit dem Füllungszustand des Gefäßsystems nimmt der venöse Rückfluß zu. Der systolische Druck wird um 10–20 mmHg angehoben. Kontraindikationen: Herzinsuffizienz und Ödeme.
- **Verminderung des venösen Pooling:** Varizenbehandlung, Steigerung des Muskeltonus (Kräftigung der Bein- und Bauchmuskulatur, Stütz- oder Kompressionsstrümpfe, bei asympathikotoner Hypotonie Kompressionsanzug. Bei postprandialer Hypotonie kleine Mahlzeiten. Bei Hypotonie im Alter langsame Lagewechsel.
- **Verbesserung der Herzfunktion:** Behandlung von Herzinsuffizienz, Rhythmusstörungen und Vitien.
- **Steigerung des peripheren Gefäßwiderstands:** Sympathikomimetika (Etilefrin, Norfenefrin, Dihydroergotamin) sind bei normalem Barorezeptorreflex nur vorübergehend indiziert, bei Ödemneigung hilfreich. Betarezeptorenblocker schalten die vasodilatierende Komponente des Sympathi-

kuseffektes aus. Bei asympathikotoner Hypotonie kommt der selektive α_1-Rezeptoragonist Midodrin (3×2,5–10 mg/Tag) in Betracht. Octreotid, ein Somatostatin-Analogon, das im Darm die Freisetzung vasodilatierender Peptide hemmt, wirkt der postprandialen Hypotonie entgegen. Selbstverständlich sind alle Medikamente mit blutdrucksenkender Wirkung zu vermeiden.

Zur Therapie des **orthostatischen Kollapses** Anheben der Beine zur Verbesserung des venösen Rückflusses. Prednisolon intravenös (25–50 mg) verstärkt den Sympathikuseffekt auf die Gefäße. Alternativ kommen Noradrenalin oder Norfenefrin parenteral in Betracht. Volumengabe.

1.3.4 Synkopen

Synkopen

Reflektorische Synkopen
Neurokardiogene Synkopen
Kardiale Synkopen
- Adam-Stoke-Syndrom
- Aortenstenose und hypertrophisch-obstruktive Kardiomyopathie
- Primäre pulmonale Hypertonie
- Akutes Herzversagen

Definition. Bewusstseinsverlust durch plötzliche, meistens schnell vorübergehende zerebrale Perfusionsstörung. Im Gegensatz dazu sind epileptische Ohnmachtsanfälle durch ein zerebrales Krampfleiden bedingt. Der orthostatische Kollaps (▶ Kap. 1.3.3) kann auch zu den Synkopen gezählt werden, tritt aber gewöhnlich weniger abrupt auf.

Allgemeine Symptome:
- **Präsynkopen:** Plötzliches Schwächegefühl, Angst, Hyperventilation, verschwommenes Sehen, Gefühl der Ohnmachtnähe. Nicht selten fehlt dieses warnende Vorstadium.
- **Synkopen:** Bewusstseinsverlust im Stehen oder Sitzen (bei kardialen Synkopen auch im Liegen), Sturz oder Umsinken, Bewegungslosigkeit, Hautblässe, Schweißausbruch, flache Atmung, meistens langsamer Puls, Blutdruckabfall. Pupillen reagieren, kein unwillkürlicher Stuhl- oder Urinabgang, Krämpfe nur bei länger dauernder Ischämie.

Reflektorische Synkopen

Hypersensitiver Karotissinus. Überschießende Reaktion der Barorezeptoren in den Karotiden bei älteren Menschen, insbesondere Männern. Auslösung durch Kopfdrehung (Rasieren), engen Kragen, leichten Druck oder Stoß, aber auch spontan. Zugrunde liegt meistens eine Arteriosklerose, seltener eine Narbenbildung oder Halslymphknotenschwellung. Die Verlangsamung oder Unterbrechung der inhibitorischen Barorezeptorimpulse zum Vasomotorenzentrum hemmen den Sympathikus und stimulieren den Vagus.

Klinik. Klinisch lassen sich Reaktionsformen abgrenzen, die auch kombiniert vorkommen:
- **vagaler (kardioinhibitorischer) Typ:** Sinusbradykardie, Sinusstillstand, AV-Block, Asystolie
- **vasopessorischer Typ:** Ausgeprägte Hypotonie ohne signifikante Bradykardie. Diagnose durch Karotisdruckversuch: Vorsichtige einseitige manuelle Karotiskompression im Liegen unter laufender EKG- und Blutdruckkontrolle.

Therapie. Vermeidung extremer Halsbewegungen, offene Kragen. In schweren Fällen mit Bradykardie Implantation eines Herzschrittmachers.

Weitere reflektorische Synkopen. Induziert durch afferente Impulse aus dem Vagus oder Glossopharyngeus:
- **Glossopharyngeusneuralgie**: Läsionen im Ohr, Pharynx oder Larynx.
- **Schlucksynkope**: Bei Divertikeln oder Tumoren des Ösophagus.
- **Hustensynkope**: Ohnmachtsanfall bei schwerer Hustenattacke.
- **Miktionssynkope**: Ohnmachtsanfall nach dem Wasserlassen im Stehen, hauptsächlich während der Nacht.
- **Synkopen nach schmerzhaften Punktionen:** Venen,- Pleura- oder Bauchpunktion.

Neurokardiogene (vasovagale) Synkopen

Definition. Reflektorische Ohnmachtsanfälle mit hochgradiger Bradykardie infolge intensiver Vagusstimulation.

Vorkommen und Pathogenese. Auslösung durch langes Stillstehen in Menschenansammlungen, begünstigt durch Hitze und schlechte Luft. Aber auch psychogen durch Schreck, Angst oder Schmerzen.

Eine Variante, die bei empfindlichen Menschen am Kipptisch auszulösen ist, hat folgende Kausalkette: Venöses Pooling → Abnahme des venösen Rückflusses → Sympathikusstimulation → intensive Kontraktion des gering gefüllten linken Ventrikels → Stimulation myokardialer Mechanorezeptoren, die über afferente Nervenfasern den Vagus aktivieren → vagotone Bradykardie → Blutdruckabfall bis zur Ohnmacht.

Da vasovagale Synkopen auch bei Herztransplantierten vorkommen, kann eine kardiogene Vagusstimulation nicht der einzige Pathomechanismus sein, denn das transplantierte Herz ist denerviert. Neben der kardiogenen dürfte eine zentralnervöse Variante anzunehmen sein: Psychogene Erregung → zentrale Herabsetzung des Sympathikustonus mit peripherer Vasodilata-

tion und simultane intensive Vagusstimulation mit Bradykardie. Für diese Reaktionsweise besteht eine individuelle Disposition.

Klinik. Vorstadien der Ohnmacht (Übelkeit, Hyperventilation, Schwindelgefühl, Schwäche) fehlen oder sind kürzer als beim orthostatischen Kollaps. Sturzverletzungen kommen vor, gelegentlich auch Inkontinenz.

Therapie. Spontanremission im Liegen nach einigen Sekungen oder Minuten. Prophylaktisch kommen β_1-selektive β-Blocker in Betracht (Metoprolol). Sie hemmen die linksventrikulären Mechanorezeptoren. Schrittmacher helfen nicht, weil sie die Vasodilatation nicht verhindern. Gegen diese kann Midodrin (3×2,5 mg/Tag) vorbeugend wirksam sein.

Kardiale Synkopen

Adams-Stokes-Syndrom

Ohnmachtsanfall infolge eines akuten passageren Kreislaufstillstands bei:

- **Komplettem SA- oder AV-Block:** wenn das subsidiäre Automatie-Ersatzzentrum verzögert einsetzt
- **Sinusknoten-Syndrom:** Sinusstillstand, extreme Bradykardie nach Beendigung eines Vorhofflimmerns (verzögerte Reaktivierung des Sinusknotens)
- **Tachykarde Rhythmusstörungen:** paroxysmale Kammertachykardie, Kammerflattern oder extreme Tachyarrhythmie (>300/min) bei WPW-Syndrom mit Vorhofflimmern.

Klinik: Plötzliches Einsetzen der Ohnmacht, unabhängig von der Position des Körpers. Pulslosigkeit, Verdrehung der Augen, Muskelerschlaffung, retrograde Amnesie. Bei Kreislaufstillstand über 20 Sekunden Zyanose, schnarchende Atmung, krampfartige (Zuckungen ohne Zungenbiss), Sphinkterinsuffizienz. Verzögertes Erwachen, anschließend noch persistierende Schwäche.

Aortenstenose und hypertrophisch-obstruktive Kardiomyopathie

Typisch ist das Auftreten der Synkopen unmittelbar **nach körperlicher Belastung.** Bei dem kleinen fixierten Herzminutenvolumen führt der Blutabfluss in die Muskulatur zur zerebralen Ischämie.

Primäre pulmonale Hypertonie

Synkope durch fixiertes Herzminutenvolumen und arterielle Hypoxie bei körperlicher Belastung. Synkopen auch bei **großen Lungenembolien.**

Akutes Herzversagen

Plötzlicher Abfall der kardialen Förderleistung bei **großem Myokardinfarkt** oder **großen inneren Blutungen** (Magen-Darm-Trakt, tubarer Abort).

1.3.5 Episodische Schwächezustände ohne Synkopen

Angstzustände mit Hyperventilationstetanie

Manifestationen einer durch bewusste oder unbewusste Konflikte begünstigten Neurose, worunter nach Freud der Übergang belastender seelischer Inhalte in körperliche Symptome zu verstehen ist. Eine typische Attacke läuft wie folgt ab: Akuter Angstanfall → Gefühl, keine Luft zu bekommen → Hyperventilation → respiratorische Alkalose → Parästhesie an Händen und Füßen, Spannungsgefühl um den Mund → Steigerung der Hyperventilation, starker pO_2-Abfall im Blut → Karpopedalspasmen, Drosselung der zerebralen Durchblutung, Schwindelgefühl und Benommenheit, die letztlich zur Senkung der Atemfrequenz führt. Die begleitende Adrenalinausschüttung führt zur Tachykardie, zu Herzklopfen und Schwitzen und kann die Angst zum Vernichtungsgefühl steigern. Das Anfallerlebnis ist sehr belastend.

Therapie. Im Anfall Calcium i.v. (obwohl das Plasmacalcium nicht herabgesetzt ist) und Diazepam i.v. oder per os.

Prophylaxe. Erklärung des Anfallmechanismus, bewusstes Vermeiden der Hyperventilation, Psychotherapie, kleine Dosen Diazepam bei den ersten Vorboten des Anfalls.

Neuropathisches posturales Tachykardie-Syndrom

Orthostatische Intoleranz ohne Hypotonie mit Tachykardie (>100/min) im Stehen, Leeregefühl im Kopf, verminderter körperlicher Belastbarkeit, Schwäche, Missempfindungen in der Brust, Herzklopfen, Angstgefühl, Übelkeit und blauroter Verfärbung der Beine. Es kann auch zu Synkopen kommen. Im Sitzen und Liegen verschwinden alle Symptome. Das im Liegen normale Plasma-Noradrenalin steigt im Stehen doppelt so hoch an als bei Normalpersonen. Es handelt sich um eine partielle autonome Dysregulation, bei der die Speicherung und Freisetzung von Noradrenalin an den sympathischen Endausbreitungen in den Beinen herabgesetzt ist. Daraus folgt ein Versacken des Blutes im Stehen. Die reflektorische Tachykardie verhindert jedoch einen Blutdruckabfall. Die ätiologisch unklare Anomalie betrifft überwiegend Frauen jüngeren und mittleren Alters. Therapie: Volumenauffüllung durch reichliche Flüssigkeits- und Kochsalzaufnahme, ergänzt durch Fludrocortison, Kompressionsstrümpfe, α_1-Rezeptoragonisten (Midodrin), körperliches Training.

Hypoglykämie

Pathogenese. das Absinken des Blutzuckers unter 60 mg/dl (3,3 mmol/l) hat zerebrale Funktionsstörungen (Neuroglukopenie) und eine gegenregulatorische Adrenalinausschüttung zur Folge.

Symptome. Schwindelgefühl, Kopfschmerz, verschwommenes Sehen, Verwirrtheit, Verhaltensstörungen, schließlich Konvulsionen und Bewusstseinsverlust. Die adrenergen Begleiterschei-

nungen sind Tachykardie, Tremor, Schwitzen, Hungergefühl und Angst.

Postprandiale Hypoglykämien

Meistens funktioneller Natur, induziert durch Zucker oder Süßspeisen (besonders bei Magenoperierten). Führt nicht zu Bewusstseinsstörungen. Durch wasserlösliche Ballaststoffe oder Fett-Eiweiß-Diät vermeidbar.

Nüchternhypoglykämien

Bei Insulinomen, extrapankreatischen Tumoren mit abnorm starker Glukoseutilisation, Leberkrankheiten und endokrinen Störungen (Morbus Addison).

Exogene Hypoglykämien

Bei Diabetikern durch Insulin und orale Antidiabetika.

1.4 Arterielle Hypertonie

1.4.1 Allgemeines

Definition der Hypertonie

Im 5. Report von 1993 hat das U.S. Joint Committee for Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure ein Klassifizierungssystem (Tab. 1.1) für die Hypertonie vorgeschlagen. Es basiert auf der epidemiologischen Erkenntnis, dass Sterberate und Mortalität an koronarer Herzkrankheit vom niedrigsten noch physiologischen Blutdruck aus kontinuierlich zunehmen.

Tabelle 1.1. Klassifizierungssystem für die Hypertonie (nach U.S. Joint Committee for Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure 1993, 5. Report)

Kategorie		Systolischer Druck (mmHg)	Diastolischer Druck (mmHg)
Optimal		< 120	< 80
Normal		120–129	80–84
Hochnormal		130–139	80–84
Hypertonie	Stufe 1 (mild)	140–159	90–99
	Stufe 2 (moderat)	160–179	100–109
	Stufe 3 (schwer)	180–209	110–119
	Stufe 4 (sehr schwer)	≥ 210	≥ 120

Mit transportablen Blutdruckautomaten gelingt eine objektive Erfassung des Blutdrucktagesprofils, das zur Beurteilung des Schweregrades der Hypertonie und des Therapieeffektes von großem Nutzen ist. Es schützt auch davor, einen erregungsbedingten »Sprechstundenhochdruck« zu missdeuten und falsch zu behandeln. Beim ambulanten Blutdruckmonitoring (ABDM) wird der Blutdruck in halb- bis einstündigen Intervallen über 24 Stunden gemessen. In der Nacht sinkt der Blutdruck normalerweise deutlich ab. In Abbildung 1.4 ist ein normales, in Abbildung 1.5 ein pathologisches ABDM wiedergegeben.

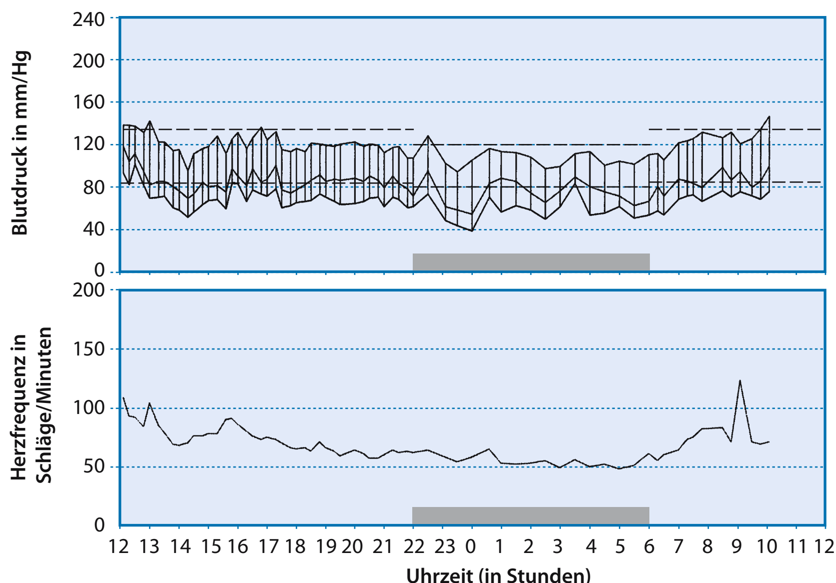


Abb. 1.4. Unauffällige Langzeit-Blutdruck-Registrierung über 24 h

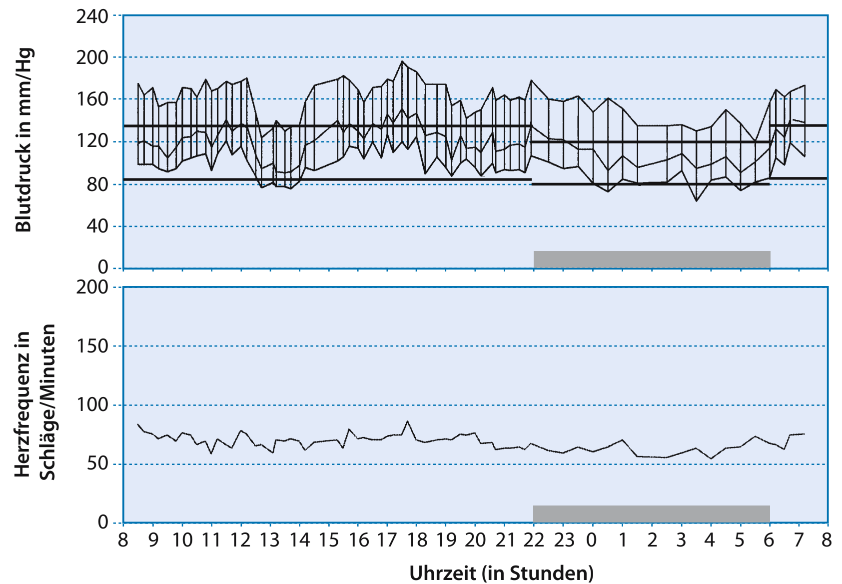


Abb. 1.5. Pathologische Langzeit-Blutdruck-Registrierung über 24 h

Für das ABDM gelten folgende Normalwerte:
- 24-h-Mittelwert: <130/80 mmHg
- Tagesmittelwert: <135/85 mmHg
- Nachtabsenkung:
  - systolisch 10–15 mmHg
  - diastolisch 15–20 mmHg
- Nachtmittelwert: <120/70 mmHg

Prävalenz und Altersabhängigkeit der Hypertonie

In der erwachsenen Allgemeinbevölkerung beträgt die Prävalenz der Hypertonie 23–25%. Sie ist für Frauen etwas niedriger als für Männer.

Hypertonie als Risikofaktor

Durch Druckbelastung schädigt erhöhter Blutdruck die Arterien und das Herz. Hypertoniker haben deshalb ein zur Blutdruckhöhe proportionales Risiko an Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Schlaganfall und terminaler Niereninsuffizienz zu erkranken und zu sterben. Die Risiken steigen, wenn die Hypertonie mit weiteren Risikofaktoren der Arteriosklerose zusammentrifft: Zigarettenrauchen, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und Hyperhomocysteinämie.

Hämodynamische Typen der Hypertonie

Hämodynamisch liegt eine Hypertonie bei Erhöhung des für die Gewebeperfusion maßgeblichen mittleren arteriellen Drucks vor. Das ist der durchschnittliche arterielle Druck während eines Pulszyklus. Er ist nicht dem Mittelwert aus systolischem und diastolischen Druck gleichzusetzen, sondern liegt etwas niedriger. Bei erhöhtem diastolischen Druck besteht immer eine Hypertonie, bei erhöhtem systolischen Druck nur, wenn der diastolische Druck normal oder nicht stärker gesenkt ist.

Aus der **Formel:**
arterieller Mitteldruck = Herzminutenvolumen (bzw. Schlagvolumen) × peripherer Gesamtwiderstand

ergeben sich für die Hypertonie folgende hämodynamische Konstellationen:
- **Widerstandshochdruck:** Peripherer Gesamtwiderstand erhöht, Herzminutenvolumen im Normbereich oder herabgesetzt. Die Höhe des diastolischen Drucks geht mit der Widerstandszunahme parallel. Hauptwiderstand im Arteriolenbereich. Kommt bei den meisten Formen der Hypertonie vor. Mechanismen der Widerstandserhöhung:
  - **Vasokonstriktion:** durch vasokonstriktorische Substanzen (Adrenalin, Noradrenalin, Angiotensin II)
  - **generalisierte autoregulatorische Vasokonstriktion:** Induziert durch eine Überperfusion der Gewebe bei erhöhtem Herzminutenvolumen.
- **Minutenvolumenhochdruck:** Herzminutenvolumen gesteigert, Herzfrequenz erhöht, peripherer Gesamtwiderstand herabgesetzt oder normal. Systolischer Druck erhöht, diastolischer Druck mäßig erhöht oder normal. Vorkommen: Hyperthyreose, Fieber, Anämie, hyperkinetisches Herzsyndrom.
- **Erhöhter systolischer Druck bei normalem arteriellen Mitteldruck:** Herzminutenvolumen normal. Systolischer Druck erhöht, diastolischer Druck erniedrigt. Peripherer Gesamtwiderstand normal. Ursachen: Abnorm großes Schlagvolumen (Bradykardie, Aorteninsuffizienz) oder altersbedingter Elastizitätsverlust der Aorta.

1.4.2 Ätiologische Klassifizierung

Primäre oder essenzielle Hypertonie

Hochdruck ungeklärter Ursache mit einem Häufigkeitsanteil von 90%, in klinischen Statistiken von 80%. Gehäuftes familiäres Vorkommen ohne definierten Erbgang. Manifestation zwischen dem 35. und 55. Lebensjahr.

Sekundäre Hypertonien

Hochdruck mit bekannter Ursache, durch bestimmte Grundkrankheiten oder exogene Faktoren entstehend. Häufigkeitsanteil etwa 10%, in klinischen Statistiken 20%. Die wichtigsten Formen sind in Tab. 1.2 aufgeführt.

1.4.3 Pathogenese

Essenzielle Hypertonie

Am plausibelsten ist die Hypothese, dass dem Hochdruck eine Störung der renalen Wasser- und Salzausscheidung zugrunde liegt, aus der folgende Kausalkette resultiert: Zunahme der extrazellulären Flüssigkeit → Hypervolämie → Steigerung des venösen Rückflusses → Zunahme der kardialen Förderleistung → Überperfusion der Organe und Gewebe → generalisierte autoregulatorische Vasokonstriktion (▶ Kap. 1.1.1) → Zunahme des peripheren Gesamtwiderstandes → Anstieg des Blutdrucks → Steigerung der renalen Wasser- und Salzausscheidung (pressure diuresis) → auf dem erhöhten Blutdruckniveau bleibt künftig eine Salz- und Flüssigkeitsretention aus.

Tabelle 1.2. Die wichtigsten Formen der sekundären Hypertonien

Renale Hypertonie	renale Parenchymerkrankungen	akute Glomerulonephritis chronische Nephritis Zystennieren diabetische Nephropathie Hydronephrose
	renovaskuläre Erkrankungen	Nierenarterienstenose intrarenale Vaskulitis
	renoprive Erkrankungen	Nephrektomie oder Teilresektion
	tubuläre Gendefekte	Liddle-Syndrom apperent mineralocorticoid excess syndrome
	Renin-produzierende Tumoren	
Endokrine Hypertonie	Akromegalie	
	Hyperthyreose	
	Hypothyreose	
	Hyperkalzämie (Hyperparathyreoidismus)	
	adrenokortikale Überfunktion	Primärer Aldosteronismus Cushing-Syndrom Adrenogenitales Syndrom
	Phäochromozytom	
Schwangerschaftshypertonie	Präeklampsie Eklampsie	
Aortenisthmusstenose		
Neurogene Hypertonie	intrakranielle Drucksteigerung (Tumoren, Ödem) bulbäre Poliomyelitis Polyneuritis (Bleivergiftung, akute Porphyrie) psychogene Sympathikotonie	
Primäre Polyzythämie		

Durch medikamentöse Steigerung der Saliurese kann die täglich aufgenommene Flüssigkeits- und Salzmenge ohne kompensatorische Hypertonie von den Nieren ausgeschieden werden. Bei langdauernder Hypertonie drohen durch Hyalinose der kleinen Arterien und Arteriolen eine Fixierung der peripheren Widerstandserhöhung und eine progrediente Nierenschädigung.

Hypertonie bei renalen Parenchymerkrankungen

Widerstandshochdruck durch renale Salz- und Flüssigkeitsretention nach dem für die essenzielle Hypertonie dargelegten Mechanismus. Mit fortschreitender Niereninsuffizienz wird die Abhängigkeit des Blutdruckniveaus von der Wasser- und Salzzufuhr immer deutlicher. Einseitige Nephrektomie führt bei intakter Restniere und normalem Salzkonsum nicht zur Hypertonie.

Renovaskuläre Hypertonie

Widerstandshochdruck durch Nierenarterienstenose, die in 80% der Fälle durch Atherome, in 20% durch fibromuskuläre Dysplasie, selten durch Arteriitis oder Kompression von außen bedingt ist.

Mechanismus: Druckabfall distal der Stenose → Stimulation der Barorezeptoren in den Vasa afferentia → Steigerung der Reninsekretion der juxtaglomerulären Zellen → Erhöhung der lokalen und systemischen Konzentration von Angiotensin II → (a) generalisierte Vasokonstriktion, (b) renale Flüssigkeitsretention durch Aldosteronausschüttung und direkte Stimulation der tubulären Na^+-Rückresorption.

Die Erhöhung des peripheren Gesamtwiderstandes durch Angiotensin II erfolgt teils direkt, teils indirekt über eine Hypervolämie, die zur autoregulatorischen Vasokonstriktion führt. Bei einseitiger Nierenarterienstenose drosselt das zirkulierende Angiotensin II auch die Wasser- und Salzausscheidung der gesunden Niere.

Aortenisthmusstenose

Angeborene hochgradige, meist kurze Einengung der Aorta descendens distal der linken A. subclavia vor, gegenüber oder nach Abgang des Lig. bzw. Ductus arteriosus Botalli (postduktale Form) mit einem Umgehungskreislauf über die Interkostalarterien und die A. epigastrica superficialis (▶ auch ◘ Abb. 1.10). Hypertonie in der oberen, Normotonie in der unteren Körperhälfte.

Mechanismus: Primärer Druckabfall hinter der Stenose, auch in beiden Nierenarterien → Steigerung der Reninsekretion und der Bildung von Angiotensin II → Vasokonstriktion und Drosselung der renalen Wasser- und Salzausscheidung → Hypervolämie → Zunahme der kardialen Förderleistung → Blutdruckanstieg in der oberen, Normalisierung des Blutdrucks in der unteren Körperhälfte → Normalisierung der renalen Wasser- und Salzausscheidung und weitgehend auch der Reninsekretion → Überperfusion der oberen Körperhälfte → autoregulatorische Vasokonstriktion in der oberen Körperhälfte → Die Perfusionsraten werden im ganzen Körper gleich groß. Der Hypertonus in der oberen Körperhälfte bewirkt eine ausgeglichene Flüssigkeitsbilanz.

Primärer Aldosteronismus

Gesteigerte Aldosteronproduktion durch solitäre Adenome (selten Karzinome), in 30% der Fälle doppelseitige Nebennierenrindenhyperplasie. Extrem selten: Aldosteronbildende Ovarialkarzinome und der Glukortikoid-supprimierbare Aldosteronismus, der durch eine Genanomalie bedingt ist.

Der Hochdruck entsteht durch renale Salz- und Flüssigkeitsretention, die eine Hypervolämie mit Blutdrucksteigerung induziert und als Reaktion darauf eine systemische autoregulatorische Vasokonstriktion. Der Mineralokortikoidexzess manifestiert sich zugleich in einer Hypokaliämie und einer Suppression des Plasmareninspiegels.

Cushing-Syndrom und exogene Glukokortikoid-Hypertonie

Der Hochdruck entsteht hauptsächlich durch renale Salz- und Flüssigkeitsretention, die vom Cortisol über 3 Angriffspunkte gesteigert wird:

- Stimulation des Glukokortikoidrezeptors
- Stimulation des Mineralokortikoidrezeptors
- eine vom Cortisol induzierte (wahrscheinlich von beiden Rezeptoren unabhängige) Na^+-Retention.

Am stärksten sind Hypertonie und mineralokortikoider Effekt (Hypokaliämie) bei Tumoren mit ektopischer ACTH-Sekretion. Synthetische Glukokortikoide steigern den Blutdruck nur moderat. Ihre mineralokortikoide Wirkung ist gering. Zur Blutdrucksteigerung durch Glukokortikoide könnten weitere Effekte der Hormone beitragen: Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Angiotensinogen und Prorenin, Hemmung der Prostaglandinsynthese, Steigerung der Gefäßsensitivität gegen Pressorsubstanzen.

Hypertonus bei Akromegalie

Ein Hochdruck besteht in einem Drittel der Fälle. Die Pathogenese ist ungeklärt. Im Plasma ist der Reninspiegel niedrig und die Aldosteronkonzentration nicht erhöht. Von Bedeutung könnte der antinatriuretische Effekt des Wachstumhormons sein.

Hypertonus bei Schilddrüsenkrankheiten

Hyperthyreose

Minutenvolumenhochdruck mit herabgesetztem peripheren Gesamtwiderstand. Die hormoninduzierte Stoffwechselsteigerung führt zur generalisierten Vasodilatation und Hyperzirkulation des Blutes.

Hypothyreose

Die Drosselung des Stoffwechsels führt zur generalisierten autoregulatorischen Vasokonstriktion und damit zur Erhöhung des peripheren Gesamtwiderstandes. Die obligatorische Bradykardie vergrößert das Schlagvolumen. Ein Hochdruck wird in 20–30% der Fälle manifest.

Schwangerschaftshypertonie

Präeklampsie

Blutdruckanstieg nach der 20. Schwangerschaftswoche um > 30 mmHg systolisch oder um >15 mmHg diastolisch. Vorkommen in 5–8% aller Schwangerschaften, am häufigsten in der ersten. Zugrunde liegt ein generalisierter Vasospasmus unklarer Genese mit Erhöhung des peripheren Gesamtwiderstandes und herabgesetztem Blutvolumen. In schweren Fällen starke Albuminurie, Ödeme und Bauchkrämpfe.

Eklampsie

Entwickelt sich in 1% der Fälle von Präeklampsie und ist durch das Hinzutreten von Bewusstseinsstörungen und zerebralen Krampfanfällen gekennzeichnet, die durch Hirnödem und fokale Ischämien entstehen.

Phäochromozytom

Tumor aus chromaffinen Zellen, der Katecholamine sezerniert. Häufigkeit unter Hypertoniepatienten nur 0,1%. Lokalisation: Nebennierenmark 85%, Paraganglien und Zuckerkandl-Organ 10%, hinteres Mediastinum 5%, selten Glomus caroticum. Multizentrische Tumoren bei Erwachsenen unter 10%, bei Kindern 30%. Familiäres Vorkommen: Multiple endokrine Neoplasie Typ II (kombiniert mit Schilddrüsenkarzinom, das Calcitonin bildet, Nebenschilddrüsenadenom und Hypophysenadenom) oder Typ III (kombiniert mit multiplen Neurinomen an Lippen und Zunge). Anteil der malignen Tumoren unter 10%.

Die meisten Phäochromozytome des Nebennierenmarks bilden Noradrenalin und Adrenalin (mit höherem Noradrenalinanteil als das normale Nebennierenmark), einige nur Adrenalin. Die extraadrenalen Phäochromozytome sezernieren ausschließlich Noradrenalin. Die Sekretion erfolgt kontinuierlich oder diskontinuierlich, nicht durch Sympathikusstimulation.

Die Hypertonie ist vasokonstriktorisch mit stark erhöhtem peripheren Widerstand und herabgesetztem Blutvolumen (Tonisierung der venösen Kapazitätsgefäße, Druckdiurese). Minutenvolumen ebenfalls meistens erniedrigt, nur bei starker Stoffwechselsteigerung durch hohe Adrenalinkomponente erhöht. In 60% der Fälle Dauerhochdruck, dem sich bei der Hälfte der Patienten Blutdruckkrisen aufpfropfen. In 40% der Fälle nur Blutdruckkrisen bei normalem Blutdruck im Intervall. Weitere Katecholamineffekte: Hautblässe, orthostatischer Blutdruckabfall (Hypovolämiefolge), Tachykardie (nicht bei reiner Noradrenalinbildung), Blutzuckeranstieg (Glykogenolyse, Hemmung der Insulinsekretion), Stoffwechselsteigerung mit Gewichtsverlust, Obstipation. Im Anfall Herzklopfen, Angstgefühl, Tremor, Kopfschmerz, Übelkeit und Erbrechen, Schweißausbruch, Sehstörungen, auch anginöse und abdominale Schmerzen.

Neurogene Hypertonie

Entsteht durch Überaktivität des sympathischen Nervensystems aus folgenden Ursachen:

- **Direkte Stimulation des Vasomotorenzentrums:** Bei Hirndrucksteigerung, Ischämie und Hirnstammerkrankungen. Nur kurzdauernde Hypertonie bei Ausschaltung der Barorezeptoren. Das Vasomotorenzentrum adaptiert sich dann an den Wegfall der hemmenden Impulse aus dem Karotissinus.
- **Zentrale Hyperreaktivität auf emotionale Belastungen:** Etwa 20% der Patienten mit einer als essenziell eingestuften Hypertonie sind hyperadrenergisch: Zirkulierende Katecholamine im Plasma erhöht, Herzfrequenz gesteigert, auf α_1- und β-Rezeptorenblocker und kombinierte adrenerge Blockade stärkerer Blutdruckabfall als bei nichthyperadrenergen Hypertonikern.

1.4.4 Organschäden durch Hypertonie

Herz

Linksherzhypertrophie, Schädigung des linken Ventrikels durch subendokardiale Ischämie, Linksinsuffizienz mit Lungenödem, oft auch auf dem Boden einer diastolischen Funktionsstörung infolge der Hypertrophie des linken Ventrikels, Rhythmusstörungen, Arteriosklerose der Koronararterien, Angina pectoris, Infarkt.

Arterien

Aortenaneurysma: Hypertonische Schädigung der Media (besonders bei Dissektion), akzelerierte Arteriosklerose.

Periphere arterielle Verschlusskrankheit: Akzelerierte Arteriosklerose.

Arteriolosklerose: Intimaverdickung und hyaline Degeneration der Widerstandsgefäße (kleine Arterien, Arteriolen), im Frühstadium nach Drucksenkung reversibel.

Gehirn

Hypertonische intrazerebrale Blutung: Aus rupturierten Mikroaneurysmen kleiner penetrierender Arterienäste, überwiegend im Bereich der inneren Kapsel (Abb. 1.6). Unterteilung in große Blutung, meist mit Ventrikeleinbruch, kleine Blutung, schlitzförmige Blutung und petechiale Blutung.

Zerebrale Infarkte: Arteriosklerotische Thrombose der Hirnarterien, lakunäre Infarkte durch segmentale Lipohyalinose kleiner penetrierender Äste der A. cerebri media und der A. basilaris (Abb. 1.7). Mikroembolien aus Atheromen extrakranieller Hirnarterien. Transitorische ischämische Attacken.

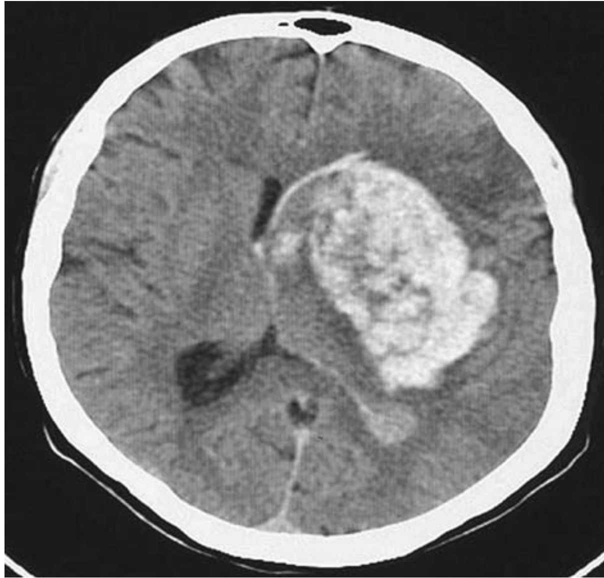


Abb. 1.6. Natives CCT einer schweren linksseitigen Stammganglienblutung mit Mittellinienverlagerung, Kompression und Einblutung des linken Seitenventrikels bei einer 65-jährigen Patientin



Abb. 1.7. MRT mit lakunärem Insult im rechten Nucleus caudatus bei einem 72-jährigen Patienten mit langjährigem arteriellen Hypertonus und Zustand nach Aortenklappenersatz

Hypertonische Enzephalopathie: Hirnödem durch akuten Blutdruckanstieg mit Hyperperfusion des Gehirns. Symptome: Kopfschmerz, Erbrechen, Sehstörungen, Benommenheit, Stupor, Koma, auch generalisierte Krämpfe und fokale neurologische Ausfallserscheinungen.

Retina

Retinopathie der Sklerose: Altersveränderungen (Hyalinisierung), durch chronische Hypertonie verstärkt, aber auch ohne Hypertonie vorkommend:

- **Kreuzungszeichen (Gunn):** Venen an den Kreuzungsstellen nicht mehr hinter den verdickten Arterien sichtbar, ihr Verlauf erscheint unterbrochen. Venenerweiterung distal der Kreuzung, an der Arterie und Vene eine gemeinsame Adventitia haben.
- **Verbreiterung der vaskulären Lichtreflexe:** Der normale schmale helle Reflexstreifen (der Blutsäule bei durchsichtiger Gefäßwand) wird mit zunehmender Sklerosierung diffuser und breiter. Leichter Grad: Kupferdraht-Arterien; stärkerer Grad: Silberdraht-Arterien.

Retinopathie der akuten Hypertonie:

- **Veränderungen an den Arterien:** Generalisierte oder fokale Engstellung der Arterien und Arteriolen, die blass erscheinen, gestreckt verlaufen und sich spitzwinklig verzweigen. Potenziell reversibel, bei Persistenz des Hochdrucks in Sklerosierung übergehend.
- **Blutungen:** Durch Diapedese oder Nekrose von Kapillaren und Präkapillaren. Flammenförmige Blutungen der oberen, punkt- und fleckförmige Blutungen der tieferen Netzhautschichten.
- **Retinaödem und fettige Degenerationsherde:** Degeneration von Nervenzellen durch das Retinaödem. Dabei entstehen gelbliche Lipid-Protein-Residuen (»harte Exsudate«), die innerhalb einiger Wochen von Makrophagen abgeräumt werden können.
- **Cotton-Wool-Exsudate:** Weiß-graue Herde, die durch ischämische Netzhautinfarkte entstehen. Verschluss der zuführenden Arteriole, dilatierte, z.T. aneurysmatisch erweiterte Kapillaren im Randgebiet. Rückbildungsdauer 4–12 Wochen.
- **Papillenödem:** Beginnt mit grauer Verfärbung am temporalen Papillenrand. Arterien extrem enggestellt, Venen gestaut. Entstehung durch lokale ischämische Kapillarschädigung und durch Anstieg des intrakraniellen Drucks.
- **Retinopathie der chronischen Hypertonie:** Mischbild aus sklerotischer und akuter Retinopathie. Verstärkt gewundene Kupfer- und Silberdraht-Arterien. Terminale Arteriolen verengt und gestreckt. Kreuzungszeichen mit gestauten Venen, Blutungen, in schweren Fällen Cotton-Wool-Exsudate. Bei maligner Hypertonie Papillenödem.

Nieren

Chronische Hypertonie: Arteriolosklerose, die zur Progredienz der Hypertonie, zu allmählicher Atrophie und zur Einschränkung der Nierenfunktion führt.

Maligne Hypertonie: Akute schwere Wandläsionen der interlobulären Arterien und Arteriolen, mit progredienter ischämischer Atrophie und Niereninsuffizienz, die in terminales Nierenversagen übergehen kann. Verschlimmerung der Hypertonie im Sinne eines Circulus vitiosus.

1.4.5 Diagnostik

Leitsymptome. Hinterkopfschmerzen beim Erwachen, Schwindelgefühl, Herzklopfen und gesteigerte Erschöpfbarkeit können auf eine Hypertonie hinweisen. Es gibt aber keine hochdruckspezifischen Beschwerden. Die meisten Hypertoniker sind asymptomatisch, so lange keine kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Komplikationen auftreten. Die Hypertonie ist daher sehr häufig eine Zufallsdiagnose. Man muss sie durch mehrmalige Blutdruckmessung sichern. Am zuverlässigsten ist die ambulante 24-Stundenregistrierung (ABDM).

Erfassung von Schweregrad und sekundären Organschäden

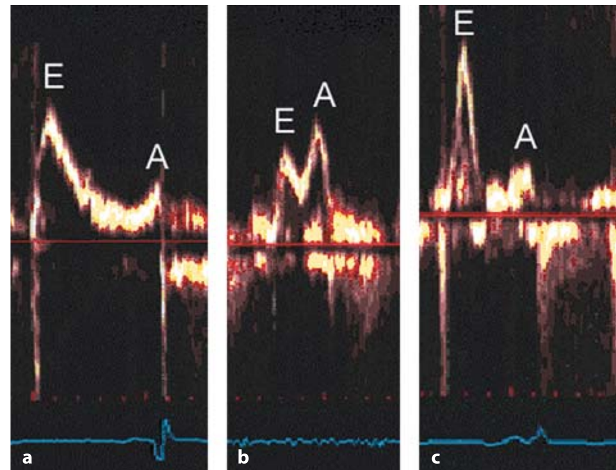
Klinisch: Herzverbreiterung? Hebender Spitzenstoß? Lungenstauung? Ödeme? Seitendifferenz des Blutdrucks? Stenosegeräusche über den großen Arterien? Neurologische Defizite?

Elektrokardiogramm: Zeichen der Linksherzhypertrophie und Linksschädigung? Infarktnarben? Ischämiezeichen unter Belastung? Herzrhythmusstörungen (Vorhofflimmern)?

Echokardiogramm: Hypertrophie oder Dilatation des linken Ventrikels? Normale Ejektionsfraktion? Normale diastolische Funktion? Dilatation des linken Vorhofs? Ektasie der Aorta ascendens? Eine diastolische Funktionsstörung ist frühzeitig mittels PW-Doppler-Echokardiographie am transmitralen Einstromprofil zu erkennen, siehe ◘ Abb. 1.8: verminderte frühe linksventrikuläre Füllungsgeschwindigkeit (E) bei erhöhter Einflussgeschwindigkeit während der Vorhofkontraktion (A).

Röntgenaufnahme des Thorax: Abnorme Größe und Form des Herzens? Pulmonale Stauung? Verbreiterung der Aorta?

Augenhintergrund: Klassifikation nach Keith-Wagner:
- I: geringe Einengung und Sklerose der Arterien
- II: wie I, aber stärker plus Kreuzungszeichen
- III: Netzhautödem, Exsudate, Blutungen
- IV: wie III plus Papillenödem.



◘ Abb. 1.8a–c. PW-Doppler-Echokardiographie: **a** Normales transmitrales Einstromprofil eines Herzgesunden mit regelrechtem E/A-Verhältnis, **b** Umgekehrtes E/A-Verhältnis bei einem Patienten mit diastolischer Relaxationsstörung auf der Basis eines Hypertonus, **c** Restriktives Füllungsmuster mit hoher schmaler E-Welle und sehr kleiner A-Welle bei einem Patienten mit kardialer Amyloidose und schwerer restriktiver diastolischer Funktionsstörung

Laboruntersuchungen: Kreatinin und Harnstoff im Serum erhöht?

Zusätzliche koronare Risikofaktoren: Diabetes mellitus? Hypercholesterinämie? Hyperhomocysteinämie? Zigarettenrauchen?

1.4.6 Differenzialdiagnose

Essenzielle Hypertonie

Familiäres Vorkommen, Manifestationsalter zwischen dem 35. und 55. Lebensjahr. Ausschluss sekundärer Hypertonien.

Renoparenchymatöse Hypertonie

Nierenerkrankung in der Anamnese. Eingeschränkte Nierenfunktion, Albuminurie, entzündliches Harnsediment, evtl. Bakteriurie. Verkleinerung der Nieren im Sonogramm.

Renovaskuläre Hypertonie

Alter unter 30 oder über 50 Jahre. Einseitig kleine Niere im Sonogramm (Differenz >1,5 cm). Schlechtes Ansprechen auf antihypertensive Therapie. Hypokaliämie. Plasmarenin nicht zuverlässig. Direkter Stenosenachweis durch Farbduplexsonographie (70–90% bei erfahrenem Untersucher). Captopril-Nierensequenzszintigraphie, MR-Angiographie (◘ Abb. 1.9) oder konventionelle Angiographie.

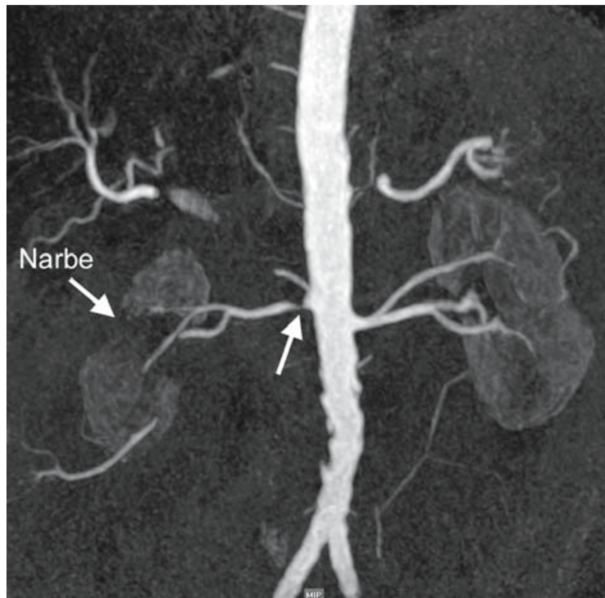


Abb. 1.9. MRT (nach KM-Gabe) einer hochgradigen rechtsseitigen Nierenarterienstenose mit Niereninfarkt (Sammlung Dr. Esdorn, Bad Oeynhausen)



Abb. 1.10. MRT (nach KM-Gabe) einer Aortenisthmusstenose (Sammlung Dr. Esdorn, Bad Oeynhausen)

Phäochromozytom

Paroxysmen oder Dauerhochdruck. **Trias:** Anfälle von **Kopfschmerz, Herzklopfen** und **Schweißausbruch.** Flush oder Blässe. Tachykardie oder Bradykardie, auch Vorhofflimmern und Angina pectoris. Kohlenhydratintoleranz (hepatische Glukogenese und Suppression der Insulinsekretion). Resistenz gegen übliche Antihypertensiva. Erhöhte Katecholaminausscheidung im 24-Stunden-Harn: Vanillinmandelsäure (VMA) >7 mg; Metanephrine >1,3 mg, freie Katecholamine >250 µg. Tumorlokalisation: CT oder MRT, spezifisch mittels MIBG-Scan (^{131}J-Metaiodobenzylguanidin wird im chromaffinen Gewebe gespeichert).

Aortenisthmusstenose

Jugendliches Alter. Schwache Fußpulse. Mesosystolikum (p.m. interskapulär am Rücken). Blutdruckdifferenz zwischen oberer und unterer Extremität (simultane Dopplermessung in Ruhe und nach 10 Kniebeugen). Echo: Darstellung der Stenose und Bestimmung des Druckgradienten in Ruhe und unter Valsalva-Manöver. Röntgenbild des Thorax: Rippenusuren. Darstellung der Stenose im MR-Angiogramm (Abb. 1.10).

Endokrine Hypertonie

Primärer Aldosteronismus, Cushing-Syndrom, Akromegalie, Hyperthyreose, Hypothyreose (▶ Kap. 6).

1.4.7 Allgemeine Therapie

Nichtmedikamentöse Maßnahmen

Gründliche Aufklärung des Patienten über die Hochdruckkrankheit. Belehrung über den blutdrucksenkenden Effekt von Gewichtsreduktion, Kochsalz- und Alkoholbeschränkung, Nikotinverzicht und körperlichem Training. Zur Verbesserung von Therapiekontrolle und Kooperation Selbstmessung empfehlen. Vor Beginn der symptomatischen Behandlung heilbare sekundäre Hypertonien ausschließen.

Diuretika

Durch Steigerung der Natriurese senken sie extrazelluläres Flüssigkeitsvolumen und Herzminutenvolumen. Dadurch werden autoregulatorische periphere Vasokonstriktion und Blutdruck herabgesetzt (▶ Kap. 1.1). Ein direkter antihypertensiver Effekt ist nicht gesichert. Da die Diuretika die Wirkung fast aller Antihypertensiva verstärken, sollten sie in jede Kombination aufgenommen werden.

Thiazide

In der 2002 publizierten großen amerikanischen ALLHAT-Studie an 42418 hypertonen Patienten wurde das Thiazid-Diuretikum Chlorthalidon (12,5–25 mg/Tag) mit dem Ca-Antagonisten Amlodipin (2,5–10 mg/Tag) und dem ACE-Hemmer Lisionopril (10–40 mg/Tag) verglichen. Die Autoren resümierten, dass

Chlorthalidon den beiden untersuchten modernen Antihypertonika in Bezug auf kardiovaskuläre Protektion überlegen war und empfahlen. die kostengünstigen Thiazid-Diuretika bei der Initialtherapie der Hypertonie zu bevorzugen. Die Studie blieb nicht unwidersprochen, doch läßt sich eine essenzielle Hypertonie bei vielen, vor allem älteren Patienten gut mit Thiaziden kontrollieren. Einzuhalten sind niedrige Dosierungen (z.B. nicht >25 mg Hydrochlorothiazid/Tag), weil dann die metabolischen Nebenwirkungen (Hypokaliämie, Hyperurikämie, Abnahme der Glukosetoleranz, Hyperlipämie) gering sind. Außerdem wird eine übermäßige Volumenkontraktion mit Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems vermieden. Vorteilhaft ist die Kombination mit einem Kalium-sparenden Diuretikum.

Die Gruppe der Thiazide mit Wirkungsmechanismus und Dosierungen wird im Abschnitt über Ödeme (▶ Kap. 3.2) abgehandelt. Falls bei der Hypertonie eine niedrige Initialdosis nicht ausreicht, ist zusätzlich ein weiteres Mittel einzusetzen.

Schleifendiuretika

Ihr Einsatz erfolgt bei schweren, vor allem renalen Hypertonien mit eingeschränkter Nierenfunktion, ferner bei Herzinsuffizienz. Bezüglich Wirkungsmechanismus und Dosierung der einzelnen Pharmaka wird auf ▶ Kap. 3.2. verwiesen.

Aldosteronantagonisten

Verfügbar sind Spironolacton und neuerdings Eplerenon. Indiziert ist die Anwendung bei Hypertonie mit Herzinsuffizienz und beim sekundären Aldosteronismus mit Hypokaliämie unter Diuretikatherapie, ferner bei Hypertonie unter Glukokortikoidtherapie.

Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Systems

ACE (Angiotensin-Converting-Enzyme)-Blocker

Sie senken den Blutdruck, indem sie die Bildung des vasokonstriktorischen Angiotensin II und den Abbau des vasodilatierenden Bradykinin hemmen. Dabei bleiben Schlagfrequenz und Förderleistung des Herzens unbeeinflusst. Zusätzlich unterdrücken ACE-Blocker die Stimulation der Aldosteronsekretion durch Angiotensin II und wirken damit einer Salz- und Flüssigkeitsretention entgegen. Hinzu kommen wichtige protektive Wirkungen auf kardiovaskuläre Strukturen durch Ausschaltung der lokalen Bildung von Angiotensin II. Besonders effektiv sind ACE-Blocker deshalb bei koronarer Herzkrankheit und Herzinsuffizienz. Als weitere Domäne haben sich chronische Nierenkrankheiten mit und ohne Diabetes mellitus erwiesen. Eine häufige Nebenwirkung (bei 10–15% der Patienten) der ACE-Blocker, der zum Absetzen zwingt, ist ein anhaltender heftiger Reizhusten.

Kontraindikationen: Hyperkaliämie, Kreatininwerte >2,5 mg/dl und Schwangerschaft. Aspirin und nichtsteroidale Antiphlogistika können die Wirkung der ACE-Blocker einschränken.

Repräsentative Präparate: Captopril (2-mal 12,5–50 mg/Tag), Enalapril (1-mal 5–40 mg/Tag), Lisinopril (1-mal 5–40 mg/Tag).

Angiotensin II-Rezeptor-Blocker (ARB)

Sie verdrängen Angiotensin II kompetitiv von seinem spezifischen Rezeptor AT_1 und schalten bei entsprechender Dosierung alle Effekte des Angiotensin II aus. Sie heißen deshalb auch AT_1-Antagonisten und sind mit den ACE-Blockern praktisch wirkungsgleich. Hustenreiz lösen sie aber nicht aus. Der durch die Rezeptorblockade bewirkte Anstieg des zirkulierenden Angiotensin II hat keine nachteiligen Konsequenzen.

Repräsentative Präparate: Lorsartan (1-mal 50–100 mg/Tag), Irbesartan (1-mal 150–300 mg/Tag), Valsartan (1-mal 80–160 m/Tag), Candesartan (1-mal 8–16 mg Nifedipin/Tag).

Calciumantagonisten (Calciumkanal-Blocker)

Zu unterscheiden sind 3 Hauptgruppen: **Dihydropyridine** (Nifedipin, Amlodipin), **Phenylalkylamine** (Verapamil) und **Benzothiazepine** (Diltiazem).

Wirkungsmechanismus: Die relativ starke blutdrucksenkende Wirkung der Calciumantagonisten beruht auf Relaxation der Arteriolen und damit verbundenen Senkung des peripheren Kreislaufwiderstands. Durch Bindung an die spannungsabhängigen Calciumkanäle vom Typ L wird der Ca^{++}-Einstrom in die glatten Muskelzellen reduziert, deren Kontraktilität von der freien intrazellulären Ca^{++}-Konzentration abhängt. Der Venentonus wird nicht herabgesetzt, so dass ein orthostatischer Blutdruckabfall ausbleibt. Durch unterschiedliche Bindungsstellen an den Calciumkanälen wird das Wirkungsprofil der Calciumantagonisten modifiziert.

Auf den Herzmuskel wirken Dihydropyridine nur schwach, Verapamil und Diltiazem etwas stärker negativ inotrop. Auf den Sinusknoten und den AV-Knoten, die vom langsamen Ca^{++}-Einstrom depolarisiert werden, haben nur Verapamil einen deutlichen Hemmeffekt, der die Herzfrequenz und die AV-Überleitung verlangsamt, letztere am stärksten bei Vorhofflimmern. Bei raschem Blutdruckabfall durch Dihydropyridine kommt es via Barorezeptoren zur reflektorischen Sympathikusstimulation mit Tachykardie und Steigerung des Herzzeitvolumens. Verapamil und Diltiazem senken den Blutdruck protrahierter und deutlich schwächer.

Anwendung und Kontraindikationen:

- **Dihydropyridine:** Indiziert bei Hypertonie und vasospastischer Angina pectoris (Prinzmetal-Angina), weil es den Blutdruck senkt und Koronarspasmen vorbeugt. Gute Wirkung bei systolischer Hypertonie im Alter (Senkung des Schlaganfallrisiko). Verstärkt bei renaler Hypertonie ungenügend wirksame Zweierkombinationen aus Diuretikum und ACE-Blocker. In der ALLHAT-Studie schnitt Amlodipin nicht schlechter ab als der ACE-Blocker Lisinopril. In hyperten-

siven Notfällen ist Nifedipin schnell wirksam (5–10 mg Kapsel zerbeißen). In der Langzeittherapie sind Nifedipin in Retardform (2-mal 20 mg/Tag) und protrahierter wirkende DHP-Calciumantagonisten, z.B. Amlodipin (1-mal 5–10 mg/Tag), Nitrendipin (2-mal 10–20 mg/Tag) und Isradipin (2-mal 2,5 mg oder 5 mg in Retardform/Tag einzusetzen. **Kontraindikationen:** Koronare Herzkrankheit, instabile Angina pectoris und frischer Myokardinfarkt wegen reflektorischer Sympathikusaktivierung. **Nebenwirkungen:** Kopfschmerzen, Flush, Knöchelödeme.

- **Verapamil und Diltiazem:** Beide Substanzen sind bei leichter bis mittelschwerer Hypertonie einsetzbar (Verapamil retard 120–480 mg/Tag, Diltiazem retard 180–300 mg/Tag). **Kontraindikationen:** Bradykardie und Erregungsleitungsstörungen, Kombination mit β-Blockern, manifeste Herzinsuffizienz. **Nebenwirkungen:** Obstipation, Unterschenkelödeme, Gingivahyperplasie bei Diltiazem.

β-Adrenorezeptor-Antagonisten (β-Blocker)

Klassifizierung:

- nichtselektive: Propranolol, Nadolol, Timolol, Sotalol u.a.
- nichtselektive mit intrinsischer sympathikomimetischer Aktivität: Pindolol, Penbutolol u.a.
- β_1-selektive oder kardioselektive: Metoprolol, Atenolol, Bisoprolol, Nebivolol u.a.
- β_1-selektive mit intrinsischer sympathikomimetischer Aktivität: Acebutolol, Celilprolol.

Antihypertensive Wirkungsmechanismen: Der Blutdruck sinkt, weil die Förderleistung des Herzens durch Herabsetzung der myokardialen Kontraktilität und der Herzfrequenz nachlässt. Dem wirkt zunächst eine Zunahme des peripheren Kreislaufwiderstands entgegen, denn auch die vasodilatorischen peripheren β-Rezeptoren werden blockiert. Die vaskuläre Resistenz tendiert jedoch allmählich wieder zur Norm. Dazu trägt bei, dass die β-Blocker die renale Reninsekretion und damit die Bildung des Angiotensin II hemmen.

Anwendung: Am besten spricht die hyperkinetische, mit Tachykardie verbundene Hypertonie auf β-Blocker an (z.B. Nadolol 1-mal 30–120 mg/Tag). Weitere Indikationen sind renale Hypertonien mit gesteigerter Sympathikusaktivität, Tachyarrhythmien, hypertensive koronare Herzkrankheit, Zustand nach Infarkt und Herzinsuffizienz. Bei koronarer Herzkrankheit schützen β-Blocker zugleich vor Rhythmusstörungen und akutem Herztod. Bei Herzinsuffizienz sind nur β_1-Blocker (in langsam steigender Dosis!) erlaubt. Sie verbessern die Herzleistung und wirken protektiv auf das Myokard (▶ Kap. 1.9). Bei Bronchospastik sind nur die kardioselektiven β_1-Blocker anzuwenden. Sie beeinträchtigen auch den Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel weniger als die nichtselektiven.

Kontraindikationen: Verdacht auf Phäochromozytom, Schwangerschaft, hydropische Herzinsuffizienz, schweres Bronchialasthma, Bradykardie und AV-Leitungsstörungen, periphere arterielle Verschlußkrankheit, insulinabhängiger Diabetes (hemmt Wahrnehmung und Gegenregulation bei Hypoglykämie).

Nebenwirkungen: Müdigkeit, Schwäche, Herabsetzung der maximalen körperlichen Leistungsfähigkeit, Schlafstörungen, Depression, Potenzschwäche, Haarausfall, Kältegefühl in den Extremitäten, Bradykardie, AV-Leitungsstörungen.

Repräsentative Präparate: Propranolol (2–4-mal 40–80 mg/Tag), Bisoprolol (1-mal 1,25–10 mg/Tag), Metoprolol (2-mal 20–150 mg/Tag), Atenolol (1-mal 25–100 mg/Tag).

Kombinierte α_1- und β-Adrenorezeptoren-Antagonisten

Substanzen: Zugelassen sind Carvedilol, in den USA auch Labetalol.

Wirkungsmechanismus: Die Förderleistung des Herzens wird weniger reduziert als durch reine β-Blocker. Die Blutdrucksenkung kommt hauptsächlich durch die Blockade der α_1-Rezeptoren zustande, die den peripheren Widerstand und damit das Afterload herabsetzen. Zugleich resultiert eine Tendenz zu orthostatischem Blutdruckabfall. Die Bradykardie kann ausgeprägt sein.

Anwendung: Bei mittelschwerer Hypertonie effektiv, senkt den diastolischen Druck deutlich. Besonders indiziert bei Herzinsuffizienz. Dosierung (Carvedilol): Bei essenzieller Hypertonie 1-mal 12,5 mg/Tag für 2 Tage, danach 1-mal 25 mg/Tag, maximal 2-mal 25 mg. Bei Herzinsuffizienz 2-mal 3,125 mg/Tag, Dosisverdopplung alle 2 Wochen auf maximal 2-mal 50 mg/Tag bei Verträglichkeit.

Kontraindikationen: Dekompensierte Herzinsuffizienz, Herzfrequenz <60/min, Schenkelblockbilder, Phäochromozytom, Prinzmetal-Angina, akute Lungenembolie, Aortenstenose, Niereninsuffizienz, Bronchialasthma.

Nebenwirkungen: Bradykardie, Dyspnoe, Gliederschmerzen, Verschlimmerung peripherer Durchblutungsstörungen, Sehstörungen, Verwirrtheit, Psychose, Ödeme. Dazu Thrombopenie, Leukopenie und Transaminasenanstieg.

Selektive α_1-Adrenorezeptor-Antagonisten (α-Blocker)

Substanzen: Bunazosin, Doxazosin, Prazosin, Terazosin, Urapidil.

Antihypertensiver Wirkungsmechanismus: Die selektive Hemmung der α_1-adrenergen Rezeptoren führt zur peripheren Vasodilatation und damit zur deutlichen Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Auch die venösen Kapazitätsge-

fäße werden erweitert, so dass gleichzeitig der venöse Rückfluss abnimmt. Auf diese Weise sinkt der Blutdruck im Stehen stärker ab als im Liegen. Außerdem entsteht eine Tendenz zur Flüssigkeitsretention, die zu Ödemen führen kann.

Anwendung: Zur Monotherapie des Hochdrucks sind die α_1-Adrenorezeptor-Antagonisten nicht geeignet. Denn in der ALLHAT-Studie erhöhte sich bei den mit Doxazosin Behandelten das Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung um 25% und das der Herzinsuffizienz auf das Doppelte. In jedem Fall ist die Kombination mit einem Diuretikum erforderlich. Wenn Dreierkombinationen ungenügend wirksam sind, können α_1-Blocker gegen eine der Komponenten ausgetauscht oder zusätzlich gegeben werden.

Die erste Dosis kann zu einem unerwartet intensiven Blutdruckabfall führen und sollte deshalb kurz vor dem Schlafengehen eingenommen werden.

Dosierungen: Bunazosin: 1-mal 6 mg/Tag; **Doxazosin:** Anfangsdosis 1-mal 1 mg/Tag, langsam erhöhen auf 2–4 mg, selten auf maximal 16 mg/Tag; **Prazosin:** Anfangsdosis 1 mg/Tag, in wöchentlichen Abständen steigern auf max. 2-mal 10 mg/Tag; **Terazoin:** Anfangsdosis 1-mal 1 mg, langsam erhöhen auf 4–5, max. auf 10 mg/Tag; **Urapidil:** Anfangsdosis 2-mal 60 mg/Tag, maximal 180 mg/Tag.

Kontraindikationen: Für Prazosin, Doxazosin und Terazosin Überempfindlichkeit gegen Chinazoline. Für Prazosin und Urapidil Aorten- und Mitralstenose im Dekompensationsstadium, Linksinsuffizienz mit niedrigem Füllungsdruck, Herzinsuffizienz mit pulmonaler Hypertonie.

Zentral und peripher wirkende Antisympathikotonika: Sympathikolytika

Substanzen: Clonidin, α-Methyldopa, Urapidil, Moxonidin, Reserpin.

Clonidin

Stimuliert die α_2-Adrenorezeptoren im Vasomotorenzentrum und setzt dadurch die periphere Sympathikusaktivität herab. Es senkt den Blutdruck kräftig, erzeugt aber 12–18 Stunden nach Absetzen ein Rebound-Phänomen. Clonidin eignet sich zur Kombination mit Medikamenten, die eine reaktive Sympathikusstimulation bewirken (Diuretika, Calciumantagonisten), auch als dritte Komponente zu ungenügend wirksamen Zweierkombinationen. Wegen additiver negativ-inotroper Wirkung soll es nicht mit β-Blockern kombiniert werden.

Dosierung: 2-mal 0,038-0,0075 mg/Tag bei leichter, 2-mal 0,150–0,300 mg/Tag bei schwerer Hypertonie.

Nebenwirkungen: Sedierung, Mundtrockenheit.

α-Methyldopa

Es wird enzymatisch zu Methylnoradrenalin umgewandelt, das die zentralen α_2-Rezeptoren stimuliert und damit den Sympathikustonus herabsetzt. Wegen seiner Nebenwirkungen (Sedierung, Nasenkongestion, immunhämolytische Anämie, Hepatitis) wird es kaum mehr eingesetzt. Noch ist es aber Mittel der Wahl bei Schwangerschaftshypertonie, da es den Feten nicht schädigt. Dosis: 2-mal 250 mg/Tag.

Moxonidin

Die Substanz führt durch Bindung an zentrale I_1-Imidazolidin-Rezeptoren und die Stimulation zentraler α_2-Rezeptoren zur Hemmung der Sympathikusaktivität. Die Blutdrucksenkung ist schwächer als die durch Clonidin. Dafür kommt es nicht zum Rebound-Phänomen und weniger zu Sedierung und Mundtrockenheit. Moxonidin wird in Mehrfachkombinationen eingesetzt, doch fehlen Langzeitstudien über seinen Effekt auf Morbidität und Mortalität durch Hochdruckkomplikationen. Dosis: 1-mal 0,2 bis maximal 0,6 m/Tag.

Reserpin

Das Rauwolfia-Alkaloid senkt den Blutdruck durch Aktivitätsminderung zentraler und peripherer noradrenerger Neurone. Das geschieht durch Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin und Dopamin in die präsynaptischen Speichergranula. Herzfrequenz, Herzzeitvolumen und peripherer Widerstand werden herabgesetzt. Neben der sympathikolytischen Wirkung findet eine Vagusstimulation statt. Früher war Reserpin ein häufig eingesetztes Hochdruckmittel. Wegen seiner Nebenwirkungen (Sedierung, Depression, Kongestion der Nasenschleimhaut, Mundtrockenheit, Magenkrämpfe, Diarrhö und eventueller Erhöhung des Brustkrebsrisikos) wird es nur noch sehr selten verordnet. Dosis: 0,075–0,15 mg/Tag.

Direkte Vasodilatoren

Bewirken auf unterschiedliche Weise eine Weitstellung der Arteriolen mit starkem Blutdruckabfall und eine intensive reflektorische Sympathikusstimulation.

Substanzen: Hydralazin, Dihydralazin, Minoxidil, Diazoxid, Nitroprussidnatrium.

Hydralazin, Dihydralazin

Relaxieren selektiv die glatten Muskelzellen der Arteriolen, wobei der Wirkungsmechanismus unbekannt ist. Der Blutdruckabfall induziert eine intensive kompensatorische Sympathikusstimulation, einen Anstieg der Plasmareninaktivität und eine renale Salz- und Flüssigkeitsretention. Folglich ist die Kombination mit einem β-Blocker und einem Diuretikum erforderlich.

Nebenwirkungen: Kopfschmerz, Übelkeit, Herzklopfen, Ödeme. Bei längerer Anwendung treten in 5–15% der Fälle antinukleäre Autoantikörper und bei 5–10% ein Lupus-erythematodes-Syn-

drom auf, seltener eine immunhämolytische Anämie oder Glomerulonephritis. Anwendung nur bei schwerer, sonst refraktärer Hypertonie als Komponente in Mehrfachkombinationen.

Minoxidil

Dilatiert selektiv die Arteriolen, indem es über eine Öffnung ATP-modulierter K^+-Kanäle spannungsabhängige Calciumkanäle blockiert. Durch den Blutdruckabfall kommt es wie durch Hydralazin zur Sympathikusstimulation des Herzens und zur Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit Salz- und Flüssigkeitsretention.

Nebenwirkungen: Gewichtszunahme und Herzinsuffizienz. Anwendung nur in Mehrfachkombinationen bei refraktärer Hypertonie.

Kontraindikation: koronare Herzkrankheit.

Diazoxid

Dilatiert die Arteriolen auf die gleiche Weise wie Minoxidil. Es resultieren Sympathikusaktivierung mit Zunahme von Herzfrequenz und Herzzeitvolumen und Anstieg der extrazellulären Flüssigkeit.

Nebenwirkungen: Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Hemmung der Insulinsekretion mit Hyperglykämie, Hypertrichose. Anwendung nur noch selten bei hypertensiven Notfällen und maligner Hypertonie. Applikation als Infusion in Boli von 60 mg alle 2–3 Minuten bis zur erwünschten Wirkung. Zur Begleittherapie sind Schleifendiuretika indiziert. Durch die gleichzeitige Gabe von β-Blockern wird die Wirkung verstärkt.

Nitroprussidnatrium

Gilt als stärkster Vasodilatator. Relaxiert arterielle Widerstandsgefäße und venöse Kapazitätsgefäße durch nichtenzymatische Freisetzung von Nitroxid. Vor- und Nachlast nehmen ab, was sich besonders günstig bei Linksinsuffizienz auswirkt. Anwendung bei hypertensiven Notfällen per Infusionspumpe in 5%iger Glukoselösung über einen zentralen Venenkatheter. Der Blutdruck fällt nach einigen Sekunden und steigt nach Infusionsstop innerhalb von 10 Minuten wieder an. Dadurch lässt sich das Infusionstempo gut steuern. Anfangsdosis 0,5 μg/kg/min. Anwendung nur unter intensivmedizinischem Kreislaufmonitoring. Bei längerer Anwendung und gestörter Nierenfunktion kann es zur Thiozyanat-Intoxikation kommen.

Praktisches Vorgehen

Als Zielwert für die Behandlung der Hypertonie gilt allgemein ein Blutdruck von <140/90 mmHg. Bei Patienten mit Diabetes mellitus und bei niereninsuffizienten Patienten ist ein systolischer Druck von <130 mmHg und ein diastolischer Druck von <85 mmHg erforderlich. Bei Beginn der Hypertoniebehandlung sollte zur Vermeidung von Beschwerden durch abrupte Blutdrucksenkung niedrig dosiert und langsam gesteigert werden. Dabei bewährt sich das ambulante Blutdruckmonitoring.

Für die **medikamentöse Hypertoniebehandlung** gibt es keine allgemein anerkannten Leitlinien. Die Deutsche Hochdruckliga hat in Übereinstimmung mit der European Society of Hypertension (ESH) für den Beginn der Hochdruckbehandlung **5 Medikamentengruppen** als Mittel der ersten Wahl benannt: **Diuretika, β-Blocker, ACE-Hemmer, AT_1-Antagonisten** und **Calciumantagonisten.** Das US Joint National Committee (JNC) weicht von dieser Leitlinie insofern ab, als zur Einleitung der Therapie ein niedrig dosiertes Thiazid-Diuretikum empfohlen wird, das zur Vorbeugung einer Hypokaliämie mit einem kaliumsparenden Diuretikum (Amilorid oder Triampteren) kombiniert werden kann. Eine Hypertonie 1. Grades würde sich in etwa 30% der Fälle damit einstellen lassen. Diese Basistherapie erscheint insofern plausibel, als sie den seit hundert Jahren verordneten, aber selten eingehaltenen diätetischen Kochsalzentzug mit anderen Mitteln herbeiführt.
Da **Diuretika** durch Natriurese die Wirkung aller anderen antihypertensiven Mittel verstärken, wird allgemein empfohlen, sie in alle Kombinationen aufzunehmen. Bei unkomplizierter Hypertonie kann das Thiazid im Fall ungenügender Wirksamkeit in niedriger Dosierung mit jedem der angegebenen Mittel kombiniert werden. Für bestimmte **Begleiterkrankungen** ist eine besondere Auswahl vorzuziehen:
- Thiazid + β-Blocker: koronare Herzkrankheit, Tachyarrhythmie, Herzinsuffizienz
- Thiazid + ACE-Blocker oder AT_1-Antagonist: Herzinsuffizienz, systolische Dysfunktion, koronare Herzkrankheit, diabetische Nephropathie, Proteinurie
- Calciumantagonisten: systolische Hypertonie im Alter, stabile Angina pectoris, periphere Gefäßkrankheit
- dritte Komponente: ACE-Blocker oder AT_1-Antagonist, Calciumantagonist oder β-Blocker, wenn diese in der Zweierkombination nicht enthalten sind.

1.4.8 Spezielle Therapie

Phäochromozytom

Medikamentöse Therapie: Notwendig ist eine 10–14-tägige Operationsvorbereitung mit Phenoxybenzamin zur anhaltenden α-Rezeptorenblockade. Im Gegensatz zu den kompetitiven selektiven α_1-Rezeptorantagonisten (▶ oben) blockiert Phenoxybenzamin die adrenergen α-Rezeptoren irreversibel. Es dauert einige Tage, bis sich neue Rezeptoren gebildet haben. Man beginnt mit 10 mg p.o. alle 12 Stunden und steigert die Dosis um 10–20 mg/Tag. Blutdruckkrisen können mit Diazoxid oder Nitroprussidnatrium abgefangen werden. β-Rezeptorenblocker sind initial streng kontraindiziert. Nach Eintritt der α-Blockade sind bei Tachykardien niedrige Dosen indiziert. Präoperataiv bedürfen die Patienten auch gesteigerter Salz- und Flüssigkeitszufuhr, um

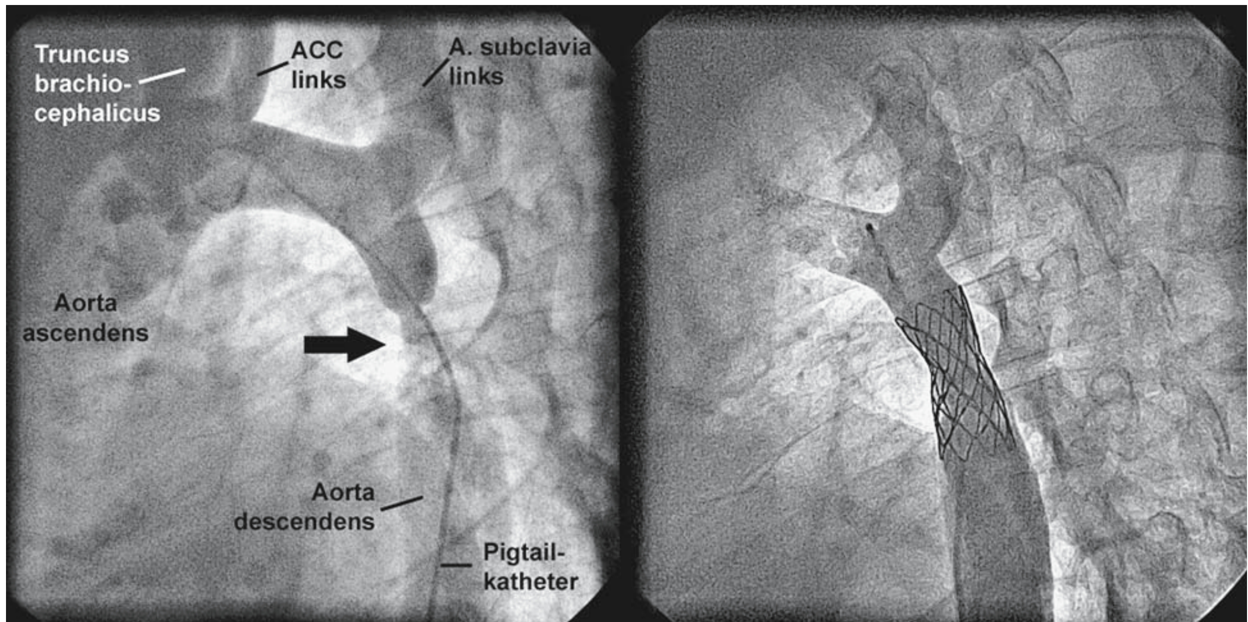


Abb. 1.11. Angiographie einer hochgradigen postduktalen Aortenisthmusstenose eines 26-jährigen Patienten vor und nach Implantation einer Gefäßstütze (Stent) mit Reduktion des Druckgradienten von 40 auf 1 mmHg

die meistens bestehende Hypovolämie (mit Orthostasetendenz) auszugleichen.

Inoperable Phäochromozytome werden langfristig mit α-Blockade und wenn nötig mit Metyrosin behandelt, das die Katecholaminsynthese im Tumorgewebe hemmt. Eine erfolgversprechende Chemotherapie ist nicht bekannt.

Chirurgische Therapie: Tumorresektion laparoskopisch oder konventionell nach Unterbindung der Nebennierenvene. Postoperativ sind bei benignem Tumor 95% der Patienten mit Blutdruckkrisen und 70% der Patienten mit kontinuierlicher Hypertonie normotensiv.

Aortenisthmusstenose

Standard ist die operative Therapie im Vorschulalter mit Resektion der Isthmusstenose und End-zu-End-Anastomose der Aorta. Eine Alternative zur Operation ist die Ballondilatation mit Implantation einer Gefäßstütze (Abb. 1.11).

Renovaskuläre Hypertonie

Medikamentöse Therapie: Bei einseitiger Nierenarterienstenose initial ACE-Blocker oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten unter Kontrolle des Serumkreatinins. Viele Fälle lassen sich damit befriedigend einstellen. Bei arteriosklerotischen Stenosen rigorose Behandlung der atherogenen Risikofaktoren. Bei doppelseitiger Nierenarterienstenose sind ACE-Blocker streng kontraindiziert, da sie zur Niereninsuffizienz führen.

Perkutane Revaskularisierung: PTA mittels Ballondilatation und nötigenfalls Stentimplantation (Abb. 1.12). Indikationen: Fibromuskuläre Dysplasie mit asymmetrischem Perfusionsdefekt, arteriosklerotische Ostiumstenosen mit refraktärer Hypertonie oder drohendem Nierenfunktionsverlust infolge ischämischer Nephropathie (pathologische Captopril-Nierensequenzszintigraphie). Erfolgsquote bei fibromuskulärer Dysplasie 80–100% mit 10–11% Rezidiven, bei arteriosklerotischer Stenose 60–80% mit 10–47% Rezidiven. (Solange die Hypertonie medikamentös zu beherrschen und die Nierenfunktion normal ist, besteht bei arteriosklerotischen Stenosen keine zwingende Notwendigkeit zur Revaskularisierung, zumal das Komplikationsrisiko mit dem Alter zunimmt).

Operative Revaskularisierung: Indiziert bei langstreckigen Stenosen, Nierenarterienaneurysmen und bei Versagen der PTA.

Methoden: Transaortale TEA, aortorenaler Bypass oder Bypass zu einer Viszeralarterie. Operationsletalität 1–2%. Normalisierung der Hypertonie in 59%, Verbesserung in 33% der Fälle. Die Niere kann bei 90% in guter Funktion erhalten werden.

Schwangerschaftshypertonie

Vorbestehende Hypertonie

Erhöht das Risiko einer Präeklampsie. Bei Blutdruckwerten bis 150/100 mmHg Therapie absetzen, körperliche Aktivität drastisch reduzieren. Bei Blutdruck >150/100 mmHg im 2. Trimester

1

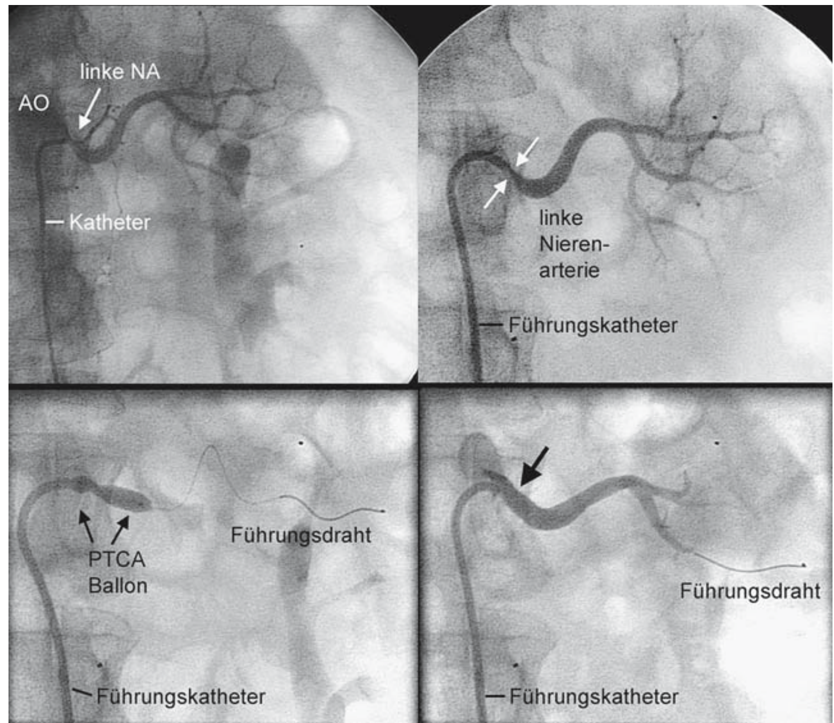


Abb. 1.12. Ballondilatation (PTA) einer symptomatischen hochgradigen linksseitigen Nierenarterienstenose bei einem 65-jährigen Patienten mit schwerer Hypertonie

Umstellung der Therapie auf α-Methyldopa, nötigenfalls zusätzlich Dihydralazin. Beide Medikamente schädigen den Feten nachweislich nicht. β_1-Rezeptorblocker weniger unbedenklich, sollen vor der Entbindung abgesetzt werden. Keine Diuretika, da sie das effektive Blutvolumen der Mutter reduzieren und das Wachstum des Feten verzögern. ACE-Blocker sind im 2. und 3. Trimester kontraindiziert, weil im Tierversuch Fehlbildungen auftraten. Nifedipin im ersten Trimenon kontraindiziert, in der Spätschwangerschaft für kurzfristigen Einsatz bei Blutdruckspitzen zulässig.

Präeklampsie und Eklampsie

Klinikeinweisung. Strenge Bettruhe, normale Salz- und gesteigerte Flüssigkeitszufuhr, Linksseitenlage zur Steigerung der Diurese. In schweren Fällen Infusionen mit Ringer-Lösung und Magnesiumsulfat (4 g langsam i.v. in 15 Minuten, danach 1–3 g/Std. per Infusionspumpe) zur Dämpfung der Hyperreflexie und Blutdrucksenkung. Nötigenfalls Dihydralazin infundieren. Bei ausbleibender Diurese 10–20 mg Furosemid i.v. Bei Eklampsie die gleiche Therapie, ergänzt durch Valium gegen die Krämpfe. Nach Stabilisierung der Patientin unverzügliche Entbindung. Anschließend 1–2-wöchige stationäre Nachbehandlung. Etwa 25% der Fälle von Eklampsie treten in den ersten Stunden post partum auf.

Hypertonische Notfälle

Blutdruckspitzen bei ambulanter Hypertoniebehandlung: Nifedipin-Kapsel 5–10 mg zerbeißen. Wegen reflektorischer Sympathikusaktivierung nicht bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit anwenden. Oft genügt hier eine Kapsel oder ein Spray mit Nitroglycerin.

Blutdruckkrisen bei maligner Hypertonie, hypertonischer Enzephalopathie und Phäochromozytom: Sofortige Blutdrucksenkung in der Praxis mit Diazoxid (50–100 mg in 10–15 Minuten i.v.) plus Furosemid 40–80 mg i.v., in der Klinik mit Nitroprussidnatrium-Infusion bis zu einer Thiocyanatkonzentration von maximal 12 mg/dl unter intensivmedizinischem Monitoring.

Blutdruckkrisen bei Linksherzinsuffizienz mit Lungenödem, instabiler Angina pectoris oder Herzinfarkt: Bei Linksherzinsuffizienz sind Furosemid i.v., Nitroglycerin i.v., ACE-Blocker i.v. und Sedierung einzusetzen, nur selten ist eine Infusion mit Nitroprussidnatrium erforderlich.

1.5 Krankheiten der peripheren Arterien

Klassifizierung

Degenerative Arterienerkrankungen
- atheromatöse Arteriosklerose (Atherosklerose)
- nichtatheromatöse Arteriosklerose
  - Altersveränderungen der Arterien
  - Mediaverkalkung (Mönckeberg-Sklerose)
  - Arteriolosklerose

Entzündliche Arterienerkrankungen
- Thrombangiitis obliterans (Morbus Winiwarter-Buerger)
- Aortoarteriitis (Morbus Takayasu)
- Periiarteriitis nodosa (Polyarteriitis nodosa)
- Arteriitis temporalis (cranialis) – Polymyalgia rheumatica

Mechanische Arterienläsionen und -verschlüsse
- Kompressionssyndrome
  - Kompressionssyndrom der A. poplitea
  - Kompressionssyndrom der A. brachialis
  - neurovaskuläre Schultergürtelsyndrome
- Arterienverschlüsse durch stumpfe Traumen
- intravasale Verschlüsse
  - arterielle Thrombose
  - Embolien

Funktionelle arterielle Durchblutungsstörungen
- Raynaud-Krankheit (primäres Raynaud-Phänomen) und Digitus mortuus
- Raynaud-Syndrom (sekundäres Raynaud-Phänomen)
- Livedo reticularis
- Akrozyanose

1.5.1 Klassifizierung

Degenerative Arterienerkrankungen

Unter dem Begriff **Arteriosklerose** zusammengefasste nichtentzündliche Arterienerkrankungen, die sich makroskopisch in Schlängelung, Verdickung, Verhärtung und Lumeneinengung, seltener in aneurysmatischer Erweiterung äußern. Man unterscheidet 2 Formen, die nebeneinander bestehen können.

Atheromatöse Arteriosklerose (Atherosklerose)

Erkrankung der mittleren und großen Arterien. Gekennzeichnet durch herdförmig auftretende fibröse Intimaplaques mit zentraler Nekrose und Cholesterinablagerungen.

Komplikationen: Einengung des Lumens bis zum Verschluss, Kalzifizierung, Ulzeration mit sekundärer Thrombose, von der Mikroembolien ausgehen können, Arterienruptur.

Pathogenese. Beteiligt sind 3 Zelltypen: Endothelzellen, glatte Muskelzellen und inflammatorische mononukleäre Zellen (Makrophagen, Lymphozyten). Initial erfolgt eine fokale Anheftung zirkulierender Monozyten an die Endotheloberfläche. Welche Faktoren das bewirken, ist nicht genau geklärt. In erster Linie werden oxidierte oder modifizierte Lipoproteine (LDL) verantwortlich gemacht, die sich infolge Hyperlipidämie subendothelial an Proteoglykanen abgelagert haben. Aber auch Areale mit Mikroläsionen des Endothels könnten Monozyten binden. Die Monozyten induzieren an der Endotheloberfläche die Expression von Adhäsionsmolekülen (VCAM-1), die es ihnen ermöglichen, zwischen den Endothelzellen in den subendothelialen Spalt einzuwandern. Dort differenzieren sie zu Makrophagen aus. Auch LDL und andere atherogene Lipoproteine dringen in diesen Spalt ein, wo sie von der Matrix festgehalten und oxidiert oder chemisch modifiziert werden. Die Lipide werden dann von den Makrophagen phagozytiert. Dabei gehen die Makrophagen in Schaumzellen über. Zugleich werden sie zur Sekretion von Wachstumsfaktoren (Mediatoren für Zellproliferation und Chemotaxis) und Zytokinen (Mediatoren für Entzündung und Immunität) aktiviert. Durch Wachstumsfaktoren werden die wenigen glatten Muskelzellen in der Intima zur Proliferation und Sekretion von Matrix (Kollagen, elastische Fasern) stimuliert. In der Elastica interna entstehen Defekte, durch die weitere glatte Muskelzellen in die Intima gelangen. Durch Proliferation und Matrixproduktion vergrößern sie die fibröse Läsion, die sich allmählich in das Gefäßlumen vorwölbt. Im weiteren Verlauf kommt es zur Nekrose von Schaumzellen und zum Untergang des Endothels über der Läsion, die damit thrombogen wird und wandständige Thromben entstehen lässt. In diesem fortgeschrittenen Stadium wird die Läsion von T-Lymphozyten infiltriert, die möglicherweise eine Autoimmunreaktion induzieren. Zuletzt rupturiert der atheromatöse Plaque, worauf an seiner Oberfläche ein frischer Thrombus entsteht, der das Gefäßlumen partiell oder total verschließt. Er kann auch als Embolus abgeschwemmt werden.

Die **Hauptrisikofaktoren** der Atherogenese sind Zigarettenrauchen, Diabetes mellitus, Hypertonie, Hypercholesterinämie und Hyperhomozysteinämie.

Nichtatheromatöse Arteriosklerose

Altersveränderungen der Arterien. Langsam progrediente, diffuse Zunahme des Bindegewebes und der glatten Muskelzellen in der Media, Elastizitätsverlust, Steigerung der Gefäßrigidität.

Mediaverkalkung (Mönckeberg-Sklerose). Fokale Kalzifizierung der Media nach Degeneration glatter Muskelfasern ohne Einengung des Gefäßlumens. Alterserscheinung, akzeleriert bei Diabetes mellitus und Langzeitbehandlung mit Glukokortikoiden.

Arteriolosklerose. Erkrankung kleiner Arterien und Arteriolen, gekennzeichnet durch Hyalinisierung von Intima und Media, die zur Okklusion führen kann. Vorkommen bei Hypertonie. In

schweren Fällen fibröse und elastische Hyperplasie. Bei maligner Hypertonie Nekrose der Intima und Media. Endothelproliferation bei diabetischer Mikroangiopathie.

Entzündliche Arterienerkrankungen

Die Entzündungsprozesse sind außer bei der Aortitis luetica immunologischer oder autoimmunologischer Natur. Einige Formen gehen mit Fieber und erheblichen Allgemeinerscheinungen einher.

Thrombangiitis obliterans (Morbus Winiwarter-Buerger)

Nur bei Rauchern vorkommende Entzündung kleiner und mittlerer Arterien mit sekundärer Thrombose und charakteristischer Mitbeteiligung oberflächlicher Venen.

Aortoarteriitis (Morbus Takayasu)

Idiopathische Riesenzellarteriitis junger Frauen (▶ unten).

Periarteriitis nodosa (Polyarteriitis nodosa)

Arteriitis temporalis (cranialis) – Polymyalgia rheumatica

Mechanische Arterienläsionen und -verschlüsse

Kompressionssyndrome

Arterienkompression durch Muskeln oder Knochen, die durch Wandschädigung zur Stenosierung des Lumens und Thrombose führen kann.

Kompressionssyndrom der A. poplitea. Entsteht durch den Gastroknemius bei abnormem Gefäßverlauf oder Muskelansatz.

Kompressionssyndrom der A. brachialis. Quetschung durch einen kräftigen Lacertus fibrosus (Nebensehne des Bizeps).

Neurovaskuläre Schultergürtelsyndrome. Intermittierende oder dauernde Kompression der A. subclavia und des Plexus brachialis:
- Skalenus-anterior-Syndrom: Einengung der Skalenuslücke durch Muskelhypertrophie oder Ödem.
- Halsrippe: In 5% der Fälle komprimierend.
- Kostoklavikular-Syndrom: Kompression zwischen Klavikula und erster Rippe
- Pektoralis-minor-Syndrom: Kompression durch hypertrophierten M. pectoralis minor.

Arterienverschlüsse durch stumpfe Traumen

Durch Intimaruptur mit sekundärer Thrombose, oft nach längerem Intervall. Prädilektionsstelle A. iliaca externa (Traumen der Leistenregion). Hypothenar-Hammer-Syndrom: Schädigung des ulnaren Hohlhandarkus durch Hammerschläge mit der Hand. Akrale Verschlusskrankheit durch chronisches Vibrationstrauma der Hände.







Abb. 1.13a–c. Primäres vasospastisches Raynaud-Phänomen. Typischerweise sind die Daumen nicht beteiligt. Es handelt sich um einen durch Kältereiz oder emotional ausgelösten Spasmus der Digitalarterien. Meist dreiphasiger (»trikolorer«) Verlauf. **a** Weißfärbung (Entleerung des Kapillarbettes). **b** zyanotische Verfärbung der Akren (Kapillaren und Venolen erweitern sich). **c** Rotverfärbung/reaktive Hyperämie (Arterienspasmus löst sich)

Intravasale Verschlüsse

Arterielle Thrombose.

- Auf dem Boden einer Intimaschädigung (Atherom, Entzündung).
- Bei intravaskulärer Gerinnung oder Plättchenaggregation (Thrombozythämie).
- Bei Kälteagglutininkrankheit.

Embolien.

- Durch verschleppte Thromben aus dem Herzen, aus großen Arterien, bei offenem Foramen ovale aus Venen.
- Mikroembolien aus Atheromen (Gerinnsel, Cholesterinkristalle).

Funktionelle arterielle Durchblutungsstörungen

Vasospastische Erkrankungen der kleinen Arterien und Arteriolen mit oder ohne organische Gefäßläsionen. Bei zunächst rein funktionellen Spasmen sekundäre Gefäßveränderungen im Verlauf möglich.

Raynaud-Krankheit (primäres Raynaud-Phänomen) und Digitus mortuus

Intermittierende Spasmen der Digitalarterien auf Kältereiz ohne primäre Gefäßläsionen Abb. 1.13.

Raynaud-Syndrom (sekundäres Raynaud-Phänomen)

Spasmen vorgeschädigter Digitalarterien, die in einen kompletten Gefäßverschluss übergehen können. **Vorkommen:** Thrombangiitis obliterans, Thrombozythämie, Kollagenosen, Mikroembolien, Erfrierungen, Traumen etc.

Livedo reticularis

Netzförmige livide Hautverfärbung durch spastische Verengung der Hautarteriolen. Livedoide Vaskulitis bei organischen Arteriolenverschlüssen.

Akrozyanose

Blaurote Verfärbung der Akren durch Engstellung der Arteriolen und Erweiterung von Kapillaren und Venolen mit erhöhter peripherer O_2-Ausschöpfung.

1.5.2 Untersuchungsmethoden

Übersicht der Untersuchungsmethoden

klinische Untersuchung:
- Hautfarbe und -temperatur
- trophische Störungen
- Palpatation und Auskultation der Arterien



einfache Funktionsprüfungen:
- Lagerungsprobe (Ratschow)
- Faustschlussprobe
- Gehprobe
- Ergometrie

Oszillographie

Plethysmographie:
- Venenverschlussplethysmographie
- quantitative Segmentplethysmographie

Sonographie (B-Bild-Darstellung)

Doppler- und Duplexsonographie

radiologische Gefäßdarstellung:
- intraarterielle digitale Substraktionsangiographie (DSA)
- computertomographische Angiographie (CTA)

Magnetresonanzangiographie (MRA)

Klinische Untersuchung

Hautfarbe: Blass, rot oder zyanotisch, bei herabgesetzter Hauttemperatur Zeichen der Ischämie. Warme zyanotische Haut bei Stauung.

Hauttemperatur: Orientierende Prüfung mit dem Handrücken und Seitenvergleich.

Trophische Störungen: Atrophie, Nekrosen, Ulzera, Gangrän.

Palpation und Auskultation der Arterien: Routinemäßige Ausführung an allen typischen Stellen. Pathologische Befunde auch beim Fehlen von Beschwerden möglich. Abschwächung oder Fehlen des Pulses bei Stenose bzw. Gefässverschluss. Verstärkte Pulsation bei Aneurysmen. Pulssynchrone Geräusche bei Arterienstenosen (Gefäße nicht mit dem Stethoskop komprimieren).

Einfache Funktionsprüfungen

Lagerungsprobe (Ratschow): Patient hebt in Rückenlage die gestreckten Beine möglichst senkrecht hoch, stützt die Oberschenkel mit den Händen und führt mit den Füßen für 3–5 Minuten bzw. bis zum Schmerzeintritt Roll- oder Pedalbewegungen aus. Danach setzt er sich an den Bettrand und lässt die Füße frei herabhängen. Beobachtet werden Fußrücken und Fußsohlen. **Ischämiezeichen:** Abblassen der Haut nach Hochlagerung und während der Fußbewegungen, Bewegungsschmerz. Verzögerung der reaktiven Hyperämie (normal nach 3–5 s) und der Venenauffüllung (normal nach 20 s) im Sitzen. Bei Varikosis ist die Venenwiederauffüllungszeit nicht verwertbar.

Faustschlussprobe: 30 kräftige Faustschlüsse in einer Minute mit erhobenen Armen. Danach Öffnen der hochgehaltenen Hände ohne Anspannung der Handflächen. Bei Durchblutungsinsuffizienz rasche Ermüdung und Abblassen von Fingern und Hand-

teller sowie Verzögerung der reaktiven Hyperämie auf der betroffenen Seite.

Gehprobe: Der Untersucher begleitet den Patienten mit einer Geschwindigkeit von 120 Schritten/min auf einem längeren Korridor oder im Freien und registriert die Wegstrecke bis zum Auftreten des Claudicatio-Schmerzes.

Ergometrie: Definierte Belastung mit dem Fahrradergometer oder mit dem Laufbandergometer (Gehgeschwindigkeiten: 3,2 km/Std, 5 km/Std = 120 Schritte/min, 6 km/Std; Anstiegwinkel: 12,5°).

Oszillographie

Methode: Aufzeichnung der peripheren Arterienpulse zur Objektivierung und Erweiterung des Palpationsbefundes. Das in der Systole unter Druckanstieg in die proximale Aorta ausgeworfene Blut drängt das weiter distal gelegene Blut in das arterielle System, wodurch sich die Druckwelle schnell in die Peripherie fortpflanzt. (Die Fortleitungsgeschwindigkeit der Druckwelle in der Aorta ist mit 3–5 m/s 15-mal schneller als die Flussgeschwindigkeit des Blutes.) Der Oszillograph registriert die pulssynchronen Änderungen des Extremitätenumfanges (nicht Arteriendruck und Blutfluss), die distal von Stenosen (besonders nach Belastungen mit poststenotischem Druckabfall) abgeschwächt oder aufgehoben sind. Die Pulsabnehmer (mechanische oder elektronische) werden zur Verstärkung der Ausschläge unter dosiertem Druck (aufblasbare Gummimanschetten) angelegt. Registrierung unter stufenweiser Senkung des Manschettendrucks oder bei konstant niedrigem Manschettendruck (60 mmHg). Registrierstellen: Distaler Oberschenkel, proximaler und distaler Unterschenkel, Fuß; entsprechende Partien an den oberen Extremitäten. Akrale Oszillographie an Fingern und Zehen mit elektronischem Pulsabnehmer.

Normalbefunde: Seitendifferenz der Amplituden unter 30%. An Ober- und Unterschenkeln etwa gleich große, an den Füßen wesentlich kleinere Ausschläge. Maximale Amplitude (oszillometrischer Index) nicht standardisierbar. Nach Arbeitsbelastung Amplitudenzunahme (positive Reaktion) oder gleichbleibende Amplitude. Die Pulskurve (nur im elektronischen Oszillogramm zu beurteilen) zeigt einen steil ansteigendem Schenkel und eine dikrote Welle (Eigenschwingung der Arterie) im langsam abfallenden Schenkel.

Pathologische Befunde: Seitendifferenz der Amplituden über 30%. Abnorme Amplitudenverkleinerung im Längsschnittprofil. Nach Arbeitsbelastung (Zehenstand, Kniebeugen, Liegestütz) Amplitudenverkleinerung bis zum Verschwinden mit Erholungszeiten von einigen Minuten (je nach Schweregrad der Durchblutungsstörung). Pulskurve zeigt integrierten oder »Stenosepuls« mit erniedrigtem abgerundeten Gipfel und Verlust der dikroten Nachwelle.

Plethysmographie

Venenverschlussplethysmographie

Dient der Messung des arteriellen Blutflusses (ml/min) in peripheren Gliedmassenabschnitten.

Prinzip: Blockierung des venösen Rückflusses mittels Blutdruckmanschette (subdiastolische Druckwerte); Registrierung der Volumenzunahme, die der ungehinderte arterielle Einstrom im gestauten Gliedmaßenabschnitt bewirkt, mittels luftgefüllter Manschetten oder Dehnungsmeßstreifen (Dauer der Blockierung 5–10 s).

Anwendung: Messung der Ruhedurchblutung und der reaktiven Hyperämie nach arterieller Drosselung zur Beurteilung der funktionellen Kapazität der peripheren Arterien.

Quantitative Segmentplethysmographie

Registrierung der Pulsvolumenkurven in verschiedenen Extremitätenabschnitten beider Seiten.

Prinzip: Luftgefüllte Manschetten (Druck 65 mmHg) übertragen die pulssynchronen Volumenschwankungen des darunter liegenden Gewebes auf das Messgerät (Pulsvolumen-Rekorder nach Raines). Messung in ml oder standardisierter Amplitudenhöhe.

Anwendung: Nachweis und Lokalisation von Stenosen und Verschlüssen, deutliche Abweichungen oft erst nach Belastung. Auch zur Druckmessung geeignet.

Sonographie

Das Verfahren beinhaltet die Gefäßdarstellung mit reflektiertem Ultraschall.

Prinzip: Ultraschallköpfe besitzen Keramikelemente, die nach Anlegung einer elektrischen Wechselspannung Druckwellen aussenden (piezoelektrischer Effekt) und reflektierte Druckwellen in elektrische Spannung transformieren. Die Reflexion erfolgt an Grenzflächen zwischen zwei Gewebsschichten unterschiedlicher akustischer Dichte. Verwendet werden Frequenzen von 2,0–15 MHz, die außerhalb des hörbaren Bereichs (0–20 kHz) liegen und deshalb als Ultraschall bezeichnet werden. Die Tiefe, aus der das Echo kommt, wird von einem Rechner aus der Zeit zwischen Aussendung und Rückkehr des Schallimpulses ermittelt.

B-Bild-Darstellung

Methode: Zur Gewinnung eines zweidimensionalen Schnittbildes wird der Schallstrahl von Impuls zu Impuls mit insgesamt 64–256 Schallinien durch einen Gewebesektor geschwenkt (5–20 Linien/cm). Die von den Echos produzierten elektrischen Impulse werden vom Gerät in punktförmige Flecke umgewandelt, deren Helligkeit (Brightness) der Intensität der Echos proportional ist und in 64–128 Graustufen wiedergegeben wird.

Befunde: Erlaubt die Messung der Intima-Media-Dicke, die Erkennung von Wandauflagerungen und Aneurysmen, die Feststellung von Stenosegraden aber nur ungenau.

Doppler- und Duplexsonographie

Es handelt sich um Methoden zur Strömungsanalyse des Blutes. Mit einer farbkodierten Duplexsonographie kann strömendes Blut und damit auch das durchströmte Gefäß farblich dargestellt werden.

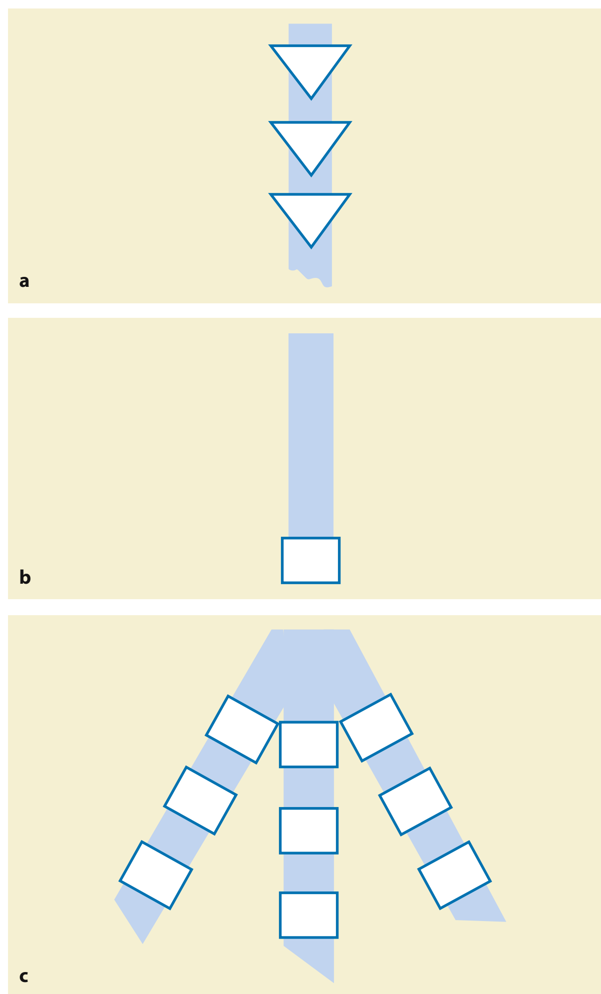
Prinzip: Die Verfahren der Dopplersonographie basieren auf dem Phänomen, dass Schallwellen von einem bewegten Reflektor mit veränderter Frequenz reflektiert werden. Bewegung auf die Schallquelle zu erhöht die Frequenz des reflektierten Schalls, Bewegung von der Schallquelle weg erniedrigt sie (Doppler-Effekt). Bei der Untersuchung der Blutströmung sind die Erythrozyten die bewegten Reflektoren. Die vom Schallkopf ausgesandten Frequenzen betragen 4 oder 8 MHz. Die Frequenzdifferenz (Dopplerfrequenz) liegt im hörbaren Bereich und wird vom Dopplergerät akustisch wiedergegeben oder graphisch dargestellt. Dabei werden vom flektierten Schall nur die Dopplerfrequenzen ausgewertet. Deren Höhe gibt die Flussgeschwindigkeit wieder.

Dopplersysteme

Continuous-wave-Doppler (CW): Der Liniendoppler hat einen Quarzkristall, der kontinuierlich sendet und einen zweiten Kristall, der die reflektierten Schallwellen kontinuierlich empfängt. Entlang des Schallstrahles werden alle Flußgeschwindigkeiten erfasst (◘ Abb. 1.14a).

Gepulster Doppler (PW): Der Punktdoppler hat nur einen Kristall, der abwechselnd sendet und empfängt. In einem bestimmten zeitlichen Abstand vom gesendeten Impuls werden also selektiv Signale aus einem entsprechenden Tiefenbereich (sample volume) empfangen (◘ Abb. 1.14b). Korrekt registriert werden Dopplerfrequenzen nur bis zur halben Impulswiederholungsfrequenz (Nyquist-Grenze). Dopplerfrequenzen bzw. Flussgeschwindigkeiten oberhalb der Nyquist-Grenze werden in der Gegenrichtung dargestellt (Alias-Phänomen), sofern man die Nullinie nicht verschiebt.

Farbdoppler: Flächendoppler (◘ Abb. 1.14c), der mit einem gepulsten Verfahren die Dopplersignale aus mehreren Messvolumina empfängt und als mittlere Flussgeschwindigkeit farbkodiert wiedergibt. Strömungen, die auf den Schallkopf zufließen, werden in der Regel rot, bei hohen Geschwindigkeiten hellrot bis gelb kodiert, Strömungen vom Schallkopf weg dagegen blau, bei höheren Geschwindigkeiten hellblau bis türkis. Wenn die Nyquist-Grenze überschritten wird, kommt es zum Alias-Phänomen mit Umschlag in den hellsten Farbton der Gegenrichtung, beispielsweise von orangegelb nach türkisblau. Ein Farbumschlag erfolgt auch bei Turbulenzen.Der Farbdoppler wird stets einem B-Bild zugeschaltet und macht darin die Gefäße sichtbar.



◘ **Abb. 1.14a–c.** Die drei Systeme der Doppler-Echokardiographie: **a** Linien-Doppler: Entlang eines Schallstrahles werden alle Flussgeschwindigkeiten erfasst. **b** Punkt-Doppler: Flussgeschwindigkeiten werden nur an **einem Punkt** gemessen (sample volume = Messvolumen). **c** Flächen-Doppler: Die durch viele Messvolumina (sample volume) bestimmten **mittleren Flussgeschwindigkeiten** werden im gewohnten 2-D-Sektor-Bild farbkodiert wiedergegeben und liefert in Echtzeit Informationen über Richtung und Qualität des Blutflusses sowie die Ausbreitung

Dopplerdruckmessungen

Vergleichende Bestimmung des systolischen Drucks an den Oberarmen (Riva-Rocci-Methode) und an den Knöchelarterien (mittels Dopplersonde). Eine Dopplersonde (8 MHz) wird über der A. tibialis anterior auf dem Fußrücken im Winkel von 60° mit Kontaktgel angelegt, die Blutdruckmanschette (13 cm) am Unterschenkel, 10 cm oberhalb des Knöchels. Messpunkt für den systolischen Druck ist der Beginn des akustischen Strömungssignals.

Normalbefund: Systolischer Knöchelarteriendruck 10-20 mmHg höher als systolischer Oberarmarteriendruck. Entsprechend beträgt der normale Dopplerindex (Quotient aus Knöchelarteriendruck und Oberarmarteriendruck) ≥1.

Dopplerindizes von 0,7–1,0 weisen auf Arterienstenosen oder gut kollateralisierte Verschlüsse hin. Ein Knöchelarteriendruck <60 mmHg zeigt einen schlecht kompensierten Arterienverschluss mit kritischer Ischämie an, ein Druckwert von 40 mmHg eine vitale Gefährdung des Beines. Arterienstenosen von 50–75% lassen sich mit der Druckmessung in Ruhe schwer erfassen. Nach Belastung sinkt der Dopplerindex jedoch deutlich ab.

Strömungskurven mit der Doppler-Stiftsonde

Als Strömungssignale empfängt die Sonde aus der Arterie Dopplerfrequenzen, deren Höhen der Flussgeschwindigkeit des Blutes proportional sind. Wenn der Winkel der Sonde zur Gefäßachse bekannt ist (Duplexsonographie), zeigt das Gerät auf der Ordinate statt der Dopplerfrequenz die Flussgeschwindigkeit an. **Normale Strömungskurve:** Steiler systolischer Anstieg, systolischer Peak, frühdiastolische Rückflusskomponente, spätdiastolischer Vorwärtsfluss, präsystolischer Nullfluss.

Analogkurven: Bei der Aufzeichnung der Strömungssignale ermittelt das Gerät zu jedem Zeitpunkt die am häufigsten vorkommende Frequenz (Modal-Frequenz), die annähernd dem arithmetischen Mittelwert aller gemessenen Frequenzen entspricht (Abb. 1.15).

Frequenzspektrum: Die Frequenzanalyse ist mit dem CW- und PW-Doppler möglich. Zu jedem Zeitpunkt werden alle empfangenen Dopplerfrequenzen aufgezeichnet. Die Linie der Spektralkurve stellt also ein Frequenzband dar, das alle Flussgeschwindigkeiten wiedergibt (Abb. 1.16). Es bleibt schmal, solange im Gefäßlumen laminare Strömung mit annähernd gleicher Flussgeschwindigkeit vorherrscht. Der frequenzfreie Bereich unter der Spektralkurve wird als systolisches Fenster bezeichnet. Bei höheren Flussgeschwindigkeiten durch Belastung oder im Bereich von Stenosen steigt die Spitzenfrequenz an. Da das laminare zunehmend in ein paraboles Strömungsprofil übergeht, wird das Frequenzband breiter und die Spektralkurve biphasisch, weil der spätdiastolische Vorwärtsfluss präsystolisch nicht auf Null abfällt. Das systolische Fenster bleibt zunächst noch offen. Im Bereich hochgradiger Stenosen ist die Spitzenfrequenz maximal. Unmittelbar hinter der Enge wird die Strömung turbulent. In Wandnähe entstehen Wirbel mit Flussumkehr, die das Frequenzband stark verbreitern und das systolische Fenster schließen. Eine Etage unterhalb von über 50%igen Stenosen kommt es zu monophasischer abgeflachter Kurvenform ohne Rückflusskomponente mit offenem systolischen Fenster.

Duplexsonographie

Bei diesem Verfahren werden B-Bild und Doppler kombiniert.

Schwarz-weiß-Duplexsonographie: Kombination des B-Bildes mit einem CW- oder PW-Doppler. Erlaubt die gezielte Messung

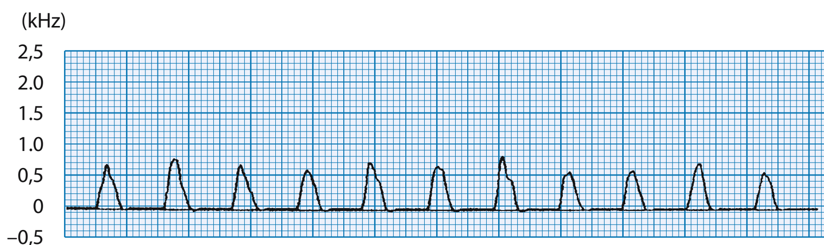




Abb. 1.15. Doppleranalogkurve der A. poplitea, die eine Etage unterhalb einer Arterienstenose abgeleitet wurde. Sie zeigt im Vergleich zur gesunden Seite eine Abnahme der systolischen Amplitude sowie die Zunahme der systolischen Signalbreite, der Dip fehlt. Aufgrund der guten Kompensation der Durchblutungsstörung liegt die enddiastolische Frequenz auf der Nulllinie

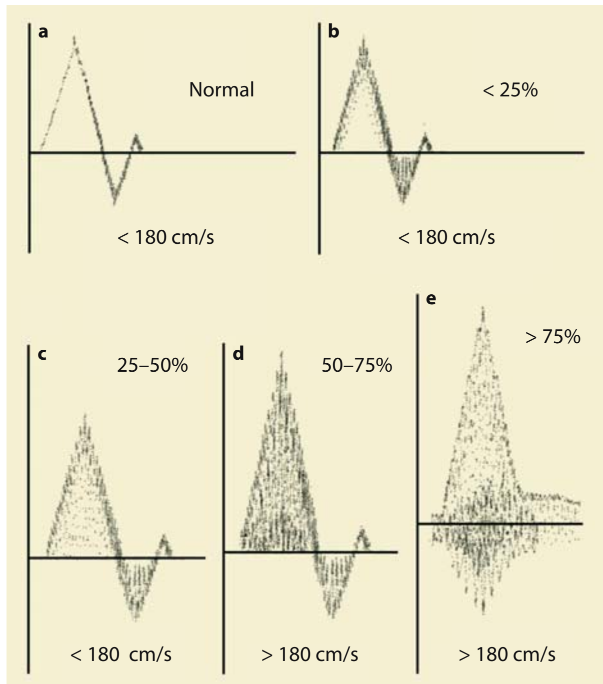


Abb. 1.16. Dopplerfrequenzspektren in Abhängigkeit vom Stenosegrad (intrastenotische Ableitung im Strömungsjet). **a** Normalbefund, **b** Stenosegrad <25%, **c** Stenosegrad 25–50%, **d** Stenosegrad 50–75%, **e** Stenose >75%

der Flussgeschwindigkeit in Gefäßen und im Herzen. Aber nur der PW-Doppler hat dabei Tiefenselektivität.

Farbkodierte Duplexsonographie (FKDS): Bei der Kombination des B-Bildes mit dem Farbdoppler erscheint das Lumen des anvisierten Gefäßabschnittes bei der üblichen Farbzuordnung in der Systole rot, in der frühen Diastole blau, in der Spätdiastole wieder rot und erlischt während des präsystolischen Nullflusses (Abb. 1.17). Die Farbmarkierung erleichtert das Auffinden der Gefäße im Gewebe sehr. Wandauflagerungen sind an Aussparungen der Farbkodierung zu erkennen. Die Färbung des Gefäßlumens erleichtert vor allem den Nachweis von Stenosen und die Positionierung des PW- oder CW-Dopplers, die zur Messung der Frequenzspektren bzw. Flussgeschwindigkeiten benötigt werden. Bei hohen intrastenotischen Flussbeschleunigungen wird die Pulsalität des Farbdopplersignals aufgehoben, die Farbe heller, und der diastolische Farbumschlag bleibt aus. Zur Quantifizierung des lokalen Stenosegrades kann im Querschnitt durch Planimetrie die Relation des intrastenotischen, farbkodierten Restlumens zum originären Gefäßquerschnitt als Berechnungsgrundlage ermittelt werden.

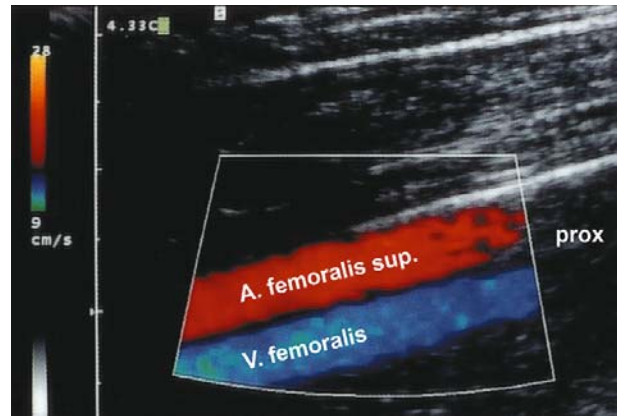


Abb. 1.17. Farbkodierte Duplexsonographie: Längsschnitt einer normalen Arteria (rot) und Vena femoralis (blau)

Radiologische Gefäßdarstellung

Intraarterielle digitale Subtraktionsangiographie (DSA)

Vor der Kontrastmittelinjektion wird ein Leer- oder Maskenbild erstellt, das nach der Gefäßkontrastierung von einer identischen Aufnahme computergestützt subtrahiert wird. Optimales Verfahren zur Gefäßdarstellung, vor interventionellen Eingriffen meistens unverzichtbar. **Nachteile:** Invasives Verfahren mit Strahlenbelastung und Komplikationsmöglichkeiten. Stellt nur das perfundierte Gefäßlumen dar und gibt wenig Aufschluss über die Gefäßwand.

Computertomographische Angiographie (CTA)

Erfasst Lumenweite und Wandstrukturen. Moderne Rekonstruktionsverfahren ermöglichen eine 3-D-Darstellung größerer Gefäße. Das Kontrastmittel wird intravenös injiziert. Schonendes Verfahren zur Darstellung vor allem von Hirnarterien. **Nachteile:** Strahlenbelastung, Möglichkeit der Kontrastmittelunverträglichkeit.

Magnetresonanz-Angiograpie (MRA)

Die MRA oder Kernspinangiographie ist durch Einführung schneller Sequenzen mit oder ohne Kontrastmittel (Gadolinum) zu einer schonenden, sehr guten Methode der Gefäßdarstellung geworden. Räumliche und zeitliche Auflösung und die Kontrastauflösung sind ausgezeichnet. Perfundiertes Lumen und Gefäßwandveränderungen werden sicher dargestellt. Hinsichtlich Kontrastauflösung ist die MRA der CTA eindeutig überlegen. Arterien und Venen werden gleichzeitig erfasst, dazu noch Parenchymveränderungen. Eine Strahlenbelastung entfällt. Das Kontrastmittel ist nicht jodhaltig.

1.5.3 Extremitätenarterien

Akute Verschlüsse

Ursachen. Arterielle Embolie, akute Thrombose im Bereich atheromatöser Läsionen (begünstigt durch Hämokonzentration und Hyperkoagulabilität), Plättchenthromben (Thrombozytose), Arterienspasmus bei Thrombose der Begleitvene (Phlegmasia coerulea dolens), Kompression von außen, Aortendissektion.

Lokalisationen.

- **Embolien:** In abnehmender Häufigkeit Femoralisgabel, Iliakagabel, A. poplitea, A. brachialis.
- **Thrombosen:** Hauptsächlich in mittel- und kleinkalibrigen Arterien des Ober- und Unterschenkels, seltener in der Aorta und den Beckenarterien. Plegmasia coerulea dolens: Strombahnblockade im Bereich des ganzen Beines.

Pathophysiologie. Akute Arterienverschlüsse führen je nach Sitz und Kollateralversorgung zum vollständigen oder unvollständigen Ischämiesyndrom. Ersteres ist meistens bei Embolien der Fall. Da arterielle Thrombosen den kompletten Verschluss einer bereits bestehenden arteriosklerotisch bedingten Stenose darstellen, hat sich meistens bereits ein mehr oder weniger gut ausgeprägter Kollateralkreislauf ausgebildet. Sitz der Verschlüsse bei vollständiger Ischämie in den Hauptarterien zentral der Kniekehle und Ellenbeuge, an Unterschenkeln und Unterarmen nur, wenn kein Gefäß offen bleibt. Progredienz durch Anlagerung von Stagnationsthromben proximal und distal des Verschlusses vor allem bei Embolien. Irreversible Schädigungen der Muskulatur 4–6 Stunden, der Haut 2 Stunden und der peripheren Nerven 24 Stunden nach Kreislaufstillstand.

Symptome. Bei Zirkulationssperre mit Druckabfall unter 40 mmHg distal der Obstruktion resultieren: intensiver Schmerz, kalte Blässe, Gefühlsstörung, Pulsverlust und Bewegungsunfähigkeit in der Gliedmaßenperipherie, ferner Erschöpfung und allgemeine Schockzeichen. Zeichen der irreversiblen Gewebeschädigung: Spannungsblasen, Gangrän, totaler Sensibilitätsverlust, verspannte und verdickte Muskelgruppen, schlaffe Paresen (nach 43 Std.). Blasse Ischämie bei offenen Venen, blaue Ischämie bei sekundärer Stagnationsthrombose in Kapillaren und Venen. Bei unvollständiger Ischämie oft nur Blässe, Kälte und Taubheitsgefühl in der betroffenen Extremität.

Diagnostik. Etagenlokalisation des Verschlusses durch Pulspalpation. Distale Dopplerdruckmessung ergibt Aufschluss über den Ischämiegrad. Bei der FKDS fehlt im Verschlussbereich das Farbdopplersignal. Kollateralenfluss erzeugt poststenotisch ein monophasisches Frequenzspektrum. Fahndung nach der Emboliequelle im Herzen mittels Echokardiographie, in der Aorta durch Abdomensonographie. Zur definitiven Abklärung wird meistens prä- oder intraoperativ eine Angiographie durchgeführt.

Therapie.

Sofortmaßnahmen: Tieflagerung der Extremität mit Wattepolsterung der Auflageflächen. Hochlagerung verstärkt die Ischämie. Weder Kälte- noch Wärmeapplikation. Schmerzbekämpfung mit Morphinpräparaten. Antikoagulation mit 10.000 E Heparin gegen Appositionsthromben.

Revaskularisierung:

- **Bei Embolie:** Embolektomie mit Ballonkatheter oder Ringstripper bzw. durch Arteriotomie in Höhe des Verschlusses. Wenig belastender Eingriff, so früh wie möglich durchführen. Spätembolektomie bei inkomplettem Ischämiesyndrom noch nach 3–6 Wochen erfolgversprechend

! Nach Revaskularisation besteht die Gefahr eines postischämischen Ödems mit hypovolämischem Schock.

- **Bei Thrombose:** Notfalloperation (Thrombektomie, TEA) nur bei komplettem Ischämiesyndrom der unteren Extremität, bei Befall der aortoiliakalen Strombahn und des Armes. Bei infrainguinalen Verschlüssen wenn möglich perkutane Angioplastie, sonst intraarterielle Thrombolyse.

Konservative Maßnahmen: Lokale **Thrombolyse** und anschließend **Heparinisierung.** Indiziert bei Embolien im Bereich peripherer kleiner Arterien, bei Thrombosen mit inkompletter Ischämie oder Inoperabilität wegen schweren Schocks oder Herzinsuffizienz.

Prognose. Amputationsrate bei einer Operation innerhalb 12 Stunden 3%, innerhalb von 48 Stunden 10%, für die Gesamtheit der Embolien 6%.

Chronische Verschlüsse (periphere arteriell Verschlusskrankheit)

Häufigkeit. Etwa 2,2% aller Männer und 1,8% aller Frauen sind betroffen. In einer Basler Studie an 6400 Berufstätigen trat innerhalb von 5 Jahren bei 5% der 40-jährigen und bei 18% der 70-jährigen Männer eine frische periphere Verschlusskrankheit auf, wobei die asymptomatische Form 3-mal häufiger war als die symptomatische. Frauen erkrankten 5-mal seltener.

Ursachen. In 80–90% der Fälle atheromatöse Arteriosklerose mit den bereits genannten Risikofaktoren, unter denen das Rauchen an erster Stelle steht. Bei peripherer Verschlusslokalisation (besonders an Unterschenkeln und Füßen) liegt in 10–20% der Fälle eine Endangiitis obliterans vor.

Pathophysiologie. Je weiter zentral die Verschlusslokalisation, desto besser die Kompensationsmöglichkeit über Kollateralen, desto später auch die klinischen Symptome. Nach den funktionellen Auswirkungen unterscheidet man folgende Schweregrade der Durchblutungsstörungen:

- **Stadium I:** Stenosen oder Verschlüsse ohne klinische Symptomatik
- **Stadium II:** Belastungsinsuffizienz (z.B. Claudicatio intermittens)
- **Stadium III:** Dauerinsuffizienz mit Ruheschmerz
- **Stadium IV:** manifester anoxischer Gewebeschaden (distale Nekrosen), mit oder ohne Ruheschmerz.

Obliteration der Becken- und Beinarterien

Mit Abstand die häufigste chronische arterielle Verschlusskrankheit. Initialsymptom ist das intermittierende Hinken (Claudicatio intermittens) durch ischämischen Muskelschmerz und Schwäche beim Gehen.

Im Gegensatz zu neuritischen Schmerzen klingt der Claudicatio-Schmerz nach Unterbrechung der Belastung innerhalb einiger Minuten ab. Progredienz manifestiert sich in zunehmender Verkürzung der Gehstrecke, Taubheitsgefühl und Parästhesien, Ruheschmerz, Atrophie und Nekrosen an Zehen und Vorfuß. Nach der Lokalisation unterscheidet man 3 Verschlusstypen:

- **Beckentyp (aortoiliakale Verschlüsse):** Betrifft kaudale Aorta, Aortenbifurkation, A. iliaca communis, A. iliaca interna, A. iliaca externa (bis zum Leistenband). Ischämischer Schmerz bevorzugt in der Gesäß- und Oberschenkelmuskulatur. Bei 20% erektile Potenzstörung. Ruheschmerz und Nekrosen fast nur bei akuten und subakuten Verschlüssen oder bei zusätzlichen Verschlüssen weiter peripher. Stenosegeräusche in der Leistenregion. Alle Beinpulse abgeschwächt. Schweregrad ergibt sich aus Dopplerdruckmessung und FKDS. Präoperativ DSA oder Magnetresonanzangiographie zur genauen Lokalisation und Beurteilung der peripheren Ausflußbahn.
- **Oberschenkeltyp (femoropopliteale Verschlüsse):** Betrifft: A. femoralis communis (vom Leistenband bis zur Femoralisgabel), A. femoralis superficialis (Leitungsarterie von der Femoralisgabel bis zum Ende des Adduktorenkanals), A. profunda femoris (von der Femoralisgabel als Versorgungsarterie in die Oberschenkelmuskulatur mit Kollateralen zum distalen Segment der A. femoralis superficialis und zum 1. und 2. Segment der A. poplitea – sog. Profundakreislauf) und A. poplitea (vom Ende des Adduktorenkanals über das Kniegelenk bis zum unteren Rand des M. popliteus). Etwa 50% der Beinarterienverschlüsse entfallen auf die A. femoralis superficialis (Abb. 1.18). Gute Kompensation bei offenem Profundaabgang und offener A. poplitea über den Profundakreislauf. Ischämischer Schmerz in den Waden, Parästhesien und Kältegefühl in den Zehen. Fehlen oder starke Abschwächung des Popliteapulses und der Fußpulse bei normalem Leistenpuls. Gefäßgeräusche distal des Verschlusses (nach Kniebeugen oder Zehenstand). Schweregrad durch FKDS, Dopplerdruckmessung und Oszillographie zu erfassen. Angiographie oder MRA nur bei Operationsindikation.
- **Unterschenkeltyp (Verschlüsse unterhalb der A. poplitea):** Betrifft A. tibialis anterior, A. tibialis posterior und A. peronea (aus A. tibialis posterior). Obliteration von 2 Unterschenkelarterien kann durch die dritte ausgeglichen werden. Bei ungenügender Kompensation (2–3 Arterien verlegt) Belastungsschmerz der Fußgelenke oder Fußsohlen, Parästhesien und Ruheschmerz in den Zehen. Fehlender Puls der A. dorsalis pedis bzw. A. tibialis posterior bei normalem Popliteapuls. Lokalisation und Schweregrad durch FKDS, Oszillographie (auch der Zehen) und etagenweise Dopplerdruckmessung zu erfassen, ggf. durch MRA.

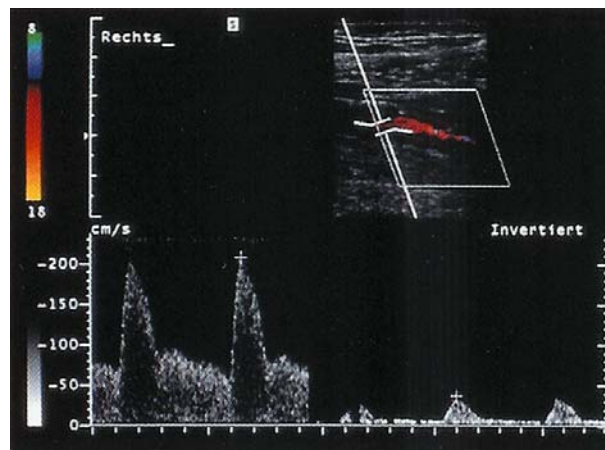


Abb. 1.18. Duplexsonographie mit Farb- und CW-Doppler: Hochgradige Stenose der A. femoralis superficialis mit hohen systolischen und diastolischen Flüssen innerhalb sowie niedrigen Flüssen distal der Stenose

Kombinierte Verschlüsse: Becken-Oberschenkel-Typ und Oberschenkel-Unterschenkel-Typ kommen häufig vor. Becken-Unterschenkel-Typ und Verschlüsse aller 3 Etagen sind selten.

Obliteration der Armarterien

Nur etwa 10% der chronischen Gliedmaßenarterienverschlüsse entfallen auf die oberen Extremitäten.

Schultergürteltyp (Subklavia- und Axillarisverschlüsse). Prädilektionsstellen: Linke A. subclavia zwischen Abgang von der Aorta und Abzweigung der A. vertebralis, seltener rechte A. subclavia zwischen Abgang der A. carotis communis und A. vertebralis, noch seltener Verschlüsse distal des Vertebralisabgangs und in der A. axillaris. Bei Verschlüssen proximal des Vertebralisabgangs wenig Symptomatik, da kollateraler Zufluss über die Vertebralis erfolgt. Nachweis durch Blutdruck- und Pulsdifferenz an den Armen im Seitenvergleich. Claudicatio bei Belastung des Armes, zerebrale Ischämie bei proximalen Subklaviaverschlüssen durch Steal-Effekt (▶ Kap. 1.5.7) mit Steal-Syndrom. Bedrohliche Ischämie nur bei akuten Verschlüssen und Kombination mit peripheren Verschlüssen. Lokalisation mittels FKDS. Präoperativ Aortoangiographie.

Oberarmtyp. Sehr selten, überwiegend entzündlich, traumatisch oder thrombotisch bedingt. Führt zur Claudicatio des Armes.

Unterarmtyp (Radialis- und Ulnarisverschluss). Symptome nur bei Verschluss beider Unterarmarterien, am häufigsten durch Thrombangiitis obliterans bedingt. Faustschlussprobe positiv. Oszillogramm pathologisch, Pulse abgeschwächt oder fehlend. Verschlussnachweis durch FKDS und Angiographie.

Digitaler Verschlusstyp. Überwiegend bei entzündlichen Gefäßerkrankungen und Diabetes mellitus, Mikroembolien und Thrombozytose. Betroffen sind Digitalarterien, Hohlhandarkus, nicht selten auch die distalen Abschnitte von A. radialis und ulnaris.

Symptome. Anfallsweise Blass- bzw. Blauverfärbung der Finger mit ischämischen Schmerzen und Abkühlung, trophische Störungen an den Endgliedern, Entzündungen, Nekrosen, Narben, Wachstumsstörungen der Nägel, zyanotische Hautverfärbung, pathologische Faustschlussprobe.

Diagnostik. Verschlussnachweis durch MR-Angiographie mit Gadolinum, Fingeroszillogramm.

Die Gefäßspasmen auf dem Boden einer Verschlusskrankheit werden als **sekundäres Raynaud-Syndrom** bezeichnet und unterscheiden sich vom primären Raynaud-Syndrom (Raynaud-Krankheit) durch die in Tab. 1.3 dargestellten Kriterien.

Tabelle 1.3. Unterscheidungskriterien zwischen einem primären und sekundären Raynaud-Syndrom

Raynaud-Krankhkeit (primäres Raynaud-Syndrom)	Sekundäres Raynaud-Syndrom
bevorzugt Frauen (5:1)	bevorzugt Männer
Beginn nach der Pubertät	später Beginn (oft akut)
symmetrischer Befall	meist asymmetrisch
Blässe-Rötung-Zyanose	Ischämie oft anhaltend
Daumen nicht betroffen	Daumen auch betroffen
Gefäßläsionen und Störungen erst im Spätstadium	Gefäßläsionen primär, trophische Störungen schwer (Gangrän)
Faustschlussprobe normal	Faustschlussprobe pathologisch
Spasmeninduktion durch Kälte	Kälteeinfluss weniger deutlich

Therapie.

Konservative Therapie: Indiziert in den Stadien I und II:
- **Allgemeine Maßnahmen:** Nikotinabstinenz und Ausschaltung weiterer Risikofaktoren der Arteriosklerose.
- **Gehtraining:** Bis zu 75% der Belastungstoleranz zur Verbesserung des Kollateralkreislaufs.
- **Antikoagulation:** Thrombozytenaggregationshemmer, seltener Cumarine.
- Beim **Raynaud-Syndrom:** Schutz vor Abkühlung, vasokonstriktorische Mittel absetzen (β-Blocker, Ergotaminderivate). **Medikamente:** Calciumantagonisten (Nifedipin, Diltiazem, Prazosin, Reserpin, Phenoxybenzamin).

Gefäßrekonstruktion: Indiziert in den Stadien III und IV.
- **Beckentyp:**
  - Langstreckige Stenosen: Aortobifemoraler Bypass (Offenheitsrate nach 5 Jahren 80–90%), bei einseitiger Stenose iliofemoraler Crossover-Bypass.
  - Kurzstreckige Stenosen: Perkutane transluminale Angioplastie (PTA), im Bereich der A. iliaca com. mit Stenteinlage. Alternativ offene oder halbgeschlossene retrograde Iliaka-TEA. Entfernung embolisierender atheromatöser Plaques aus der Aorta abdominalis durch offene TEA mit Direktverschluss.
- **Oberschenkeltyp:**
  - Isolierter Verschluss der A. femoralis superficialis mit offenem Profundakreislauf: Konservative Behandlung. Profundaplastik bei Abgangsstenose. Femoropoplitealer Bypass zum ersten Popliteasegment bei langstreckigem Verschluss. Kniegelenküberschreitende Bypässe in den Stadien III und IV bei Gehstrecke <20 m.
  - Kurzstreckige Stenosen oder Verschlüsse der A. femoralis superficialis: Versuch der PTA.
- **Unterschenkeltyp:** Verschlüsse im femoropoplitealen Bereich: Überbrückung durch Bypass, möglichst auf 2 Unterschenkelarterien. Bei Beteiligung der Unterschenkelarterien Bypässe zu den Arterien in Sprunggelenkshöhe. Generell haben Venenbypässe eine bessere Prognose als Kunststoffbypässe.

Amputationen: Bei Nekrosen, die sich unter konservativer Behandlung (Reinigung mit hypertonischen und tryptischen Lösungen, Trockenföhnen, Antibiotika) nicht spontan demarkieren, bzw. die Gebrauchsfähigkeit der Gliedmaße stark einschränken. Grenzzonenamputation in der nekrobiotischen Zone mit sekundärer Stumpfheilung oder große Gliedmaßenamputation (Unterschenkel, Oberschenkel).

Schultergürtelsyndrom: Bei ausgeprägten vaskulären und nervalen Komplikationen je nach Ursache: Resektion einer Halsrippe, Entfernung narbiger Zügelungen von Gefäßen und Nerven.

Subklaviastenose: Nur in symptomatischen Fällen PTA, TEA oder Karotis-Subklavia-Bypass (Abb. 1.19).

Sekundäres Raynaud-Syndrom: Nach Ausschöpfung der medikamentösen Therapie Sympathektomie.

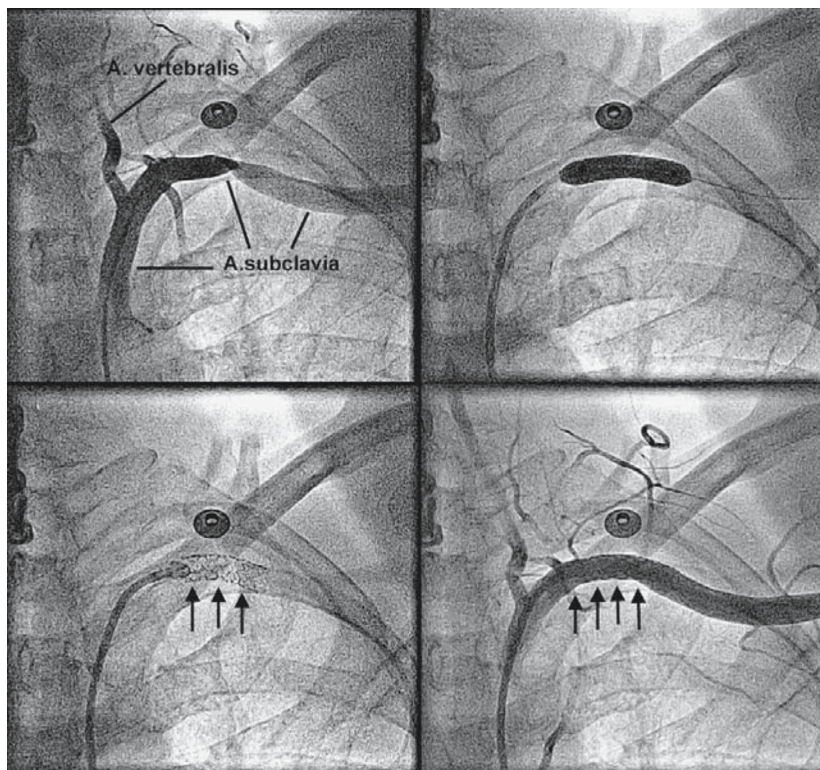


Abb. 1.19. Dilatation und Stentimplantation bei symptomatischer linksseitiger Subklavia-Stenose

1.5.4 Viszeralarterien

Akute Verschlüsse

Ursachen. Arterielle Embolie und arterielle Thrombose dominieren (gleich häufig, zusammen 90% aller Fälle). Selten: Aortenaneurysma, Aortendissektion, Kompression der Arterien von außen (Strangulation, Tumoren), Traumen.

Truncus coeliacus. Verlegung des Hauptstammes dank kollateraler Zuflüsse in der Regel symptomlos. Coeliaca-Ischämiesyndrom mit akutem Oberbauchschmerz, Übelkeit, sanguinolentem Erbrechen (infarzierte Magenschleimhaut) und Schock nur bei fehlendem kollateralen Strömungsausgleich. Bei Astverschlüssen partielle oder totale Organnekrosen (Leber- und Milzinfarkte). **Diagnose:** FKDS, Angiographie.

A. mesenterica superior. Hauptstammblockade bewirkt Darmnekrose im ganzen Versorgungsgebiet (Jejunum, Ileum, Kolon bis zur linken Flexur). Astverschlüsse 2. und 3. Ordnung wegen postokklusiver Brücken meistens symptomlos. Verschlüsse der terminalen Arkaden bzw. Vasa recta führen zu multiplen zirkumskripten Infarkten. **Symptome des Hauptstammverschlusses:**

- **Initialstadium (1.–6. Std.):** Abdominalschmerz. Zeichen des Schocks, Durchfälle, lebhafte Peristaltik.
- **Stilles Intervall (7.–12. Std.):** Erträglicher Dauerschmerz, kein auffälliger Lokalbefund, Verschlechterung des Allgemeinzustandes zuletzt Verschwinden der Darmperistaltik.
- **Endstadium (nach 12–48 Std.):** Paralytischer Ileus, Peritonitis.

Begünstigung von embolischen Verschlüssen durch großes Gefäßkaliber und schrägen Abgang aus der Aorta. Akute Leibschmerzen von Herzkranken (Vorhofflimmern) stets embolieverdächtig. Thromboseverdacht bei protrahierter Symptomentwicklung und vorausgegangener Angina abdominalis (► unten).

Diagnose: Laktatanstieg im Serum, FKDS, Angiographie, Laparotomie auch im Verdachtsfall. Ohne Operation keine Überlebenschance: Embolektomie, Thrombendarteriektomie oder Bypass zur Wiederherstellung der arteriellen Strombahn, Darmresektion im nötigen Umfang. Rapide Verschlechterung der Prognose jenseits der 6-Stundengrenze. Gesamtletalität 80–90%.

A. mesenterica inferior. Akuter Verschluss meistens symptomlos. Bei Störungen der kollateralen Zirkulation (Verschlussprozesse der inneren Beckenarterien und der A. mesenterica superior) Nekrose des Sigma und oberen Rektum mit blutigen Stühlen und

paralytischem Ileus. In weniger schweren Fällen ischämische Kolitis, narbige Stenosen im Spätstadium. Frühestmögliche Operation (Darmresektion, evtl. Revaskularisierung). **Diagnose:** Mit FKDS selten möglich, in Regel durch Angiographie.

Chronische Verschlüsse

Angina abdominalis. Intermittierende Leibschmerzen wechselnder Lokalisation meistens nach dem Essen, in 15–20% der Fälle auch Malabsorption mit Gewichtsverlust. Häufig Gefäßgeräusche bei der Auskultation des Abdomens. Sicherung der Diagnose durch FKDS oder Arteriographie. Erst wenn zwei der drei Viszeralarterien von Abgangsstenosen (Arteriosklerose, Endangiitis obliterans, fibromuskuläre Dysplasie) betroffen sind, treten Symptome auf. Langsame Progredienz begünstigt die Entwicklung der Kollateralen, dennoch Gefahr akuter Mesenterialinfarkte. Operative Korrektur durch TEA, Bypass oder Transsektion mit Reinsertion.

Kompressionssyndrom des Truncus coeliacus. Intermittierende Schmerzzustände im Oberbauch von unterschiedlicher Intensität und Dauer, selten mit Übelkeit und Erbrechen. Meistens bei jüngeren Patienten ohne Hinweis auf Gefäßleiden. Der Truncus wird vom Lig. arcuatum im Hiatus aorticus des Zwerchfells komprimiert. Nachweis mit FKDS oder Angiographie. Operative Dekompression durch Zwerchfellspaltung.

1.5.5 Krankheiten der Nierenarterien

Akute Verschlüsse

Ursachen. Embolie, arterielle Thrombose, stumpfes Trauma oder Aneurysma dissecans.

Klinik. Es entstehen Infarkte unterschiedlicher Größe, die klinisch oft stumm verlaufen. Auch Hämaturie und Albuminurie können fehlen. Keine Retention harnpflichtiger Substanzen bei einseitigem Infarkt und intakter zweiter Niere. Klinische Symptome in etwa 50% der Fälle: Heftiger Flanken- oder diffuser Leibschmerz, Übelkeit und Erbrechen, Leukozytose und Fieber. In allen Fällen Enzymanstieg: GOT sofort, LDH nach 1–2 Tagen, alkalische Phosphatase nach 3–5 Tagen. Niereninsuffizienz bei Doppelverschlüssen.

Diagnostik. Durch FKDS und Angiographie. Stumme Niere im i.v. Pyelogramm und Isotopennephrogramm. Ischämie-Toleranz-Zeit der Niere 40–50 Minuten.

Therapie. Bei normaler globaler Nierenfunktion komplikationsloser Verlauf unter konservativer Behandlung (Bettruhe, Analgetika, Antiemetika, Antikoagulation). Restkanal und Kollateralbahnen erklären, dass Revaskularisation innerhalb einer Woche häufig erfolgreich ist, gelegentlich noch später (15–43 Tage). Spätfolge inkompletter Verschlüsse renovaskuläre Hypertonie. Revaskularisierung in der Regel nur bei früh erkannten doppelseitigen Verschlüssen erfolgreich.

Chronische Verschlüsse

Die klinischen Manifestationen sind ischämische Nephropathie mit Nierenverkleinerung und renovaskuläre Hypertonie (► Kap. 1.4 und ◘ Abb. 1.12).

1.5.6 Aorta

Aneurysmen

Diffuse (fusiforme) oder sackförmige Erweiterungen der Aorta infolge Wandschädigung durch Arteriosklerose, zystische Medianekrose, Traumen, Lues und andere Infektionen. Hypertonie, die systolischen Scherkräfte des Blutes, besonders bei hoher Blutdruckamplitude, und die mit dem Durchmesser steigende Wandspannung begünstigen die Aneurysmaentwicklung. **Echte Aneurysmen** haben alle **3 Wandschichten**, falsche Aneurysmen eine Wand aus Adventitia und perivaskulärem Gewebe, da sie nach traumatischer Ruptur von Intima und Media entstehen.

Aorta ascendens

Hauptlokalisation der selten gewordenen luetischen Aneurysmen. Jetzt überwiegend durch **zystische Medianekrose** (Marfan-Syndrom, Hypertonie, Altersdegeneration) bedingt.

Symptome. Retrosternaler Schmerz, bei der häufigen Einbeziehung des Klappenringes Aorteninsuffizienz mit kardialer Dekompensation. Hustenreiz durch Verdrängung der Trachea nach rechts. Kompression der V. cava superior.

Diagnostik. Erkennbar auf der Thoraxaufnahme. Darstellung durch CT-Angiographie, MR-Angiographie oder konventionelle DSA.

Therapie. Operationsindikation bei einem Durchmesser von 5,5 cm oder rascher Progression (bei Marfan-Syndrom 4,5–5 cm). Ersatz des Aneurysmas durch eine Dacron-Prothese. Bei Aorteninsuffizienz Ersatz von Aszendens und Bulbus mit einer »Composite-Graft«, die eine künstliche Klappe beinhaltet. Anschließend werden beide Koronarostien reimplantiert.

Aortenbogen

Seltenste Lokalisation.
Symptome. Dysphagie, Husten, Heiserkeit (Rekurrensparese), Verlegung der linken A. subclavia, Schmerzen.

Therapie. Blutdrucksenkung, β-Rezeptoren. Operation in Hypothermie (18–20 °C) bei kritischer Größe. Ersatz des Aortenbogens mit Dacron-Prothese und Belassung einer Gefäßmanschette mit den Abgängen der Hals- und Armarterien.

Aorta descendens

Zweithäufigste Form des Aortenaneurysmas, meistens am Isthmus, dicht unter dem Abgang der A. subclavia lokalisiert. Echte Aneurysmen überwiegend arteriosklerotisch bedingt, falsche traumatische Aneurysmen durch Thoraxkompression bei Verkehrsunfällen. Operationsindikation für echte Aneurysmen bei Rupturgefahr (Durchmesser über 6,0–7,0 cm), bei traumatischen Aneurysmen sofort. Operationsrisiko 10% und höher. Wesentlich schonender und risikoärmer ist die transluminale Applikation einer endovaskulären Stentprothese.

Aorta abdominalis

Häufigste Lokalisation (75% aller Aortenaneurysmen). Die infrarenale Form (96%) dominiert über die suprarenale (4%).

Ursachen. Fast immer Arteriosklerose.

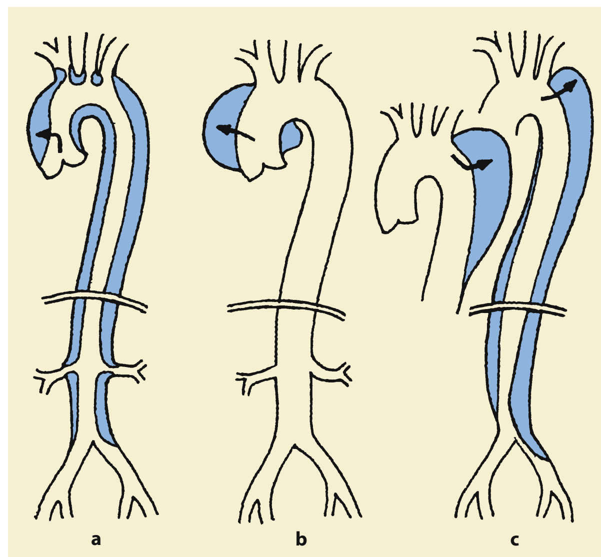
Symptome. Nur bei 40% der Kranken Bauchschmerzen und pulsierende Sensationen. Bei gedeckter retroperitonealer Ruptur zunehmender Dauerschmerz in der Lendenregion, bei Ruptur in die Bauchhöhle massive Blutung und schwerer Schock.

Diagnostik. In asymptomatischen Fällen Zufallsbefund bei Sonographie des Abdomens. Größere Aneurysmen verursachen tastbare Pulsationen. Ausmessung im sonographischen B-Bild, wird durch Farbkodierung erleichtert. Präoperativ DSA oder CT-Angiographie. Operationsindikation bei einem Durchmesser des Aneurysmas von >5,5 cm. Resektion des aneurysmatischen Aortenabschnitts und Ersatz durch Gefäßtransplantat, bei suprarenalen Aneurysmen mit Anschluss der Viszeralarterien. Operationsletalität vor Ruptur 5–10%, nach Ruptur 50%. Bei Risikopatienten wird wegen sehr geringer Letalität über die freigelegte Femoralarterie eine selbstexpandierende ummantelte Stentprothese in das Gefäßlumen eingebracht.

Dissektion

Definition. Eindringen des Blutes in die Aortenwand durch einen Intimariss mit Zerstörung der Media und Abtrennung der Intima von der Adventitia (dissezierendes Hämatom bzw. Aneurysma). Das Hämatom (falsches Lumen) engt das wahre Lumen der Aorta ein, vergrößert den Aortendurchmesser, kann Gefäßabgänge stenosieren, die Aortenklappen dislozieren (Aorteninsuffizienz), und nach außen oder innen perforieren. Letzteres bedeutet eine Spontankorrektur.

Entstehung des Intimarisses auf dem Boden einer Mediaschädigung durch zystische Medianekrose, Hypertonie, Schwangerschaft, Aortenisthmusstenose, bikuspidale Aortenklappe. Zwei Prädilektionsstellen (95% aller Dissektionen) für Intimarisse: 2–5 cm oberhalb der Aortenklappe (proximal) und Aorta descendens unmittelbar unter dem Abgang der A. subclavia (Einteilung nach Debakey, ◻ Abb. 1.20a–c).



◻ **Abb. 1.20a–c.** Typeneinteilung der Aortendissektion. **a Typ I:** Dissektion beginnend in der Aorta ascendens und sich über den gesamten Aortenverlauf erstreckend, **b Typ II:** Dissektion der Aorta ascendens, **c Typ III:** Beginn der Aortendissektion distal des Abgangs der A. subclavia sinistra und fortschreiten der Dissektion bis zur Aortenbifurkation bzw. bis in die Beckenstrombahn

Dissektion der Aorta ascendens

Antegrade Ausbreitung der Dissektion von der proximalen Aszendens über den Aortenbogen bis in die A. abdominalis (Typ I) oder nur im Bereich der Aszendens (Typ II ◻ Abb. 1.21). Gelegentlich retrograde Ausbreitung einer distalen Dissektion.

Ursachen. Heftigster retrosternaler Schmerz, im Gegensatz zum Crescendoschmerz des Infarktes sofort maximal, oft in der Dissektionsrichtung zum Hals und zwischen die Schulterblätter ausstrahlend. Aorteninsuffizienz (>50%), die zur kardialen Dekompensation führen kann. Pulsverlust oder -abschwächung an den Arm- und Halsgefäßen, zerebrale Ischämie mit Hemiparese, bei Typ I Abschwächung der Femoralispulse, auch Paraplegie durch ischämische Rückenmarkschädigung. Häufigste Todesursache: externe Ruptur in den Herzbeutel (Tamponade), in eine der Pleurahöhlen, ins Mediastinum, in die Bauchhöhle oder in den Gastrointestinaltrakt.

Diagnostik. Klinische Symptome, Röntgenbild des Thorax, transösophageale Echokardiographie, MR-Angiographie, CT-Angiographie, Spiralcomputertomographie. Die klassische DSA zeigt nur das eingeengte freie Lumen. CK und CK-MB normal, keine Infarktzeichen im EKG.

Therapie. Schmerzbekämpfung, Blutdrucksenkung auf 100–120 mmHg (Infusion von Nitraten und ACE-Blocker, selten von

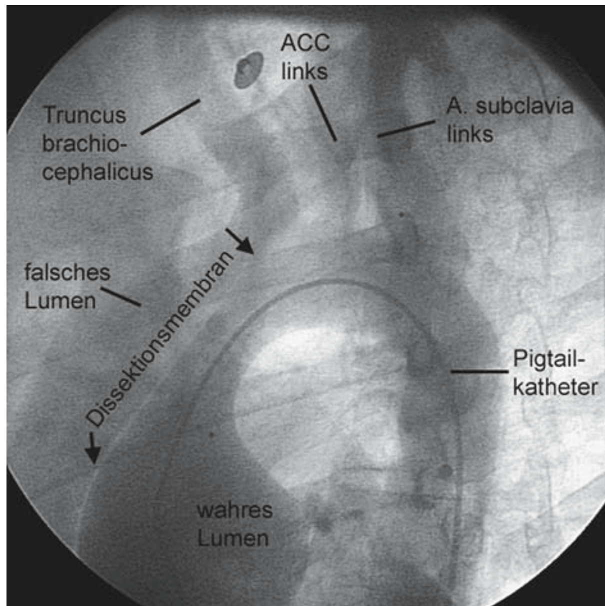


Abb. 1.21. Supraaortale Angiographie eines 24-jährigen Patienten mit einer Aortendissektion Typ de Bakey II bzw. Stanford-Typ A mit Ausbildung eines großen falschen Lumens zwischen rechter Koronararterie und Truncus brachiocephalicus sowie dissektionsbedingtem Verschluss der rechten Koronararterie

Natriumnitroprussid) und Propranolol i.v. außer bei schwerer Aorteninsuffizienz (zur Herabsetzung der Ejektionsgeschwindigkeit des Blutes) als Sofortmaßnahmen. Standard ist die sehr schnelle operative Versorgung (Resektion an der Stelle des Intimarisses, Nahtverschluss oder Gefäßprothese evtl. mit Aortenklappenprothese). Medikamentöse Langzeitnachbehandlung (Blutdrucksenkung, β-Rezeptorenblocker). Ohne Behandlung sterben 21% der Patienten innerhalb 24 Stunden, 60% in den ersten 2 Wochen, 90% innerhalb von 3 Monaten.

Dissektion der Aorta descendens

Antegrade Ausbreitung der Dissektion vom Lig. arteriosum zum Zwerchfell oder in die Aorta abdominalis (Typ III, Abb. 1.22). In der Regel keine retrograde Ausbreitung. Seltener als Typen I und II, überwiegend bei alten Hypertonikern.

Symptome. Intensiver plötzlicher Schmerz zwischen den Schulterblättern, der nach vorn ausstrahlen kann, gelegentlich Stenosierung der linken A. subclavia und Abschwächung der Femoralispulse durch Stenosierung der Aortenbifurkation.

Diagnostik. Röntgenaufnahme des Thorax, transösophageale Echokardiographie, Spiralcomputertomographie, FKDS, Aortographie.

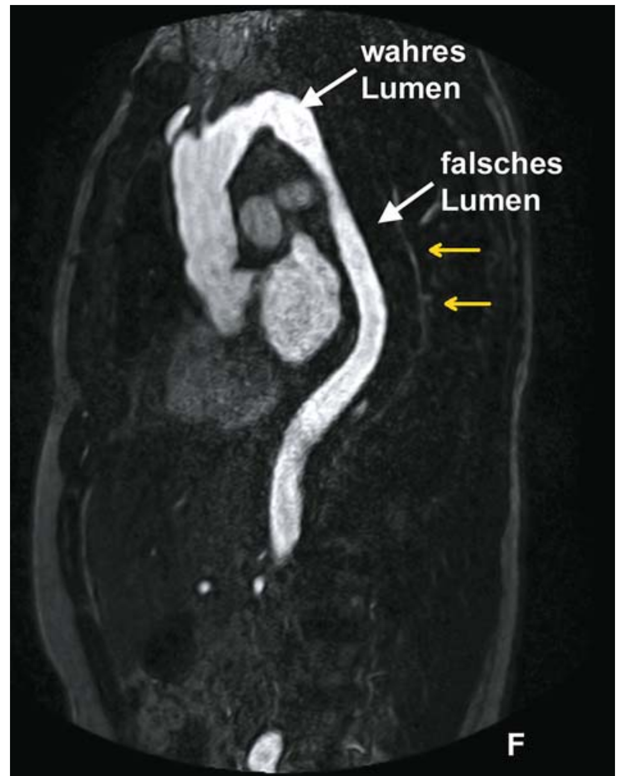


Abb. 1.22. MRT (nach KM-Gabe) eines 52-jährigen Patienten mit Aortendissektion Typ de Bakey III bzw. Stanford Typ B (Sammlung Dr. Esdorn, Bad Oeynhausen)

Therapie. In unkomplizierten Fällen konservative Behandlung (Blutdrucksenkung, β-Rezeptorenblocker). Bei alten und instabilen Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko kommt eine Versorgung mit endoluminaler Stentprothese in Betracht. Bei drohender Ruptur, bedrohlicher Ischämie vitaler Organe (Nieren, Darm) oder anhaltenden Schmerzen operative Beseitigung des Intimarisses und Gefäßprothese. Unter konservativer Behandlung überleben 80% das Akutstadium in der Klinik.

1.5.7 Kopfarterien

Akuter zerebrovaskulärer Insult (Schlaganfall, Apoplexie)

Häufigkeit. Die Inzidenz steigt von etwa 8 pro 100.000 in der Altersgruppe 25–34 Jahre auf über 2000 pro 100.000 im hohen Lebensalter (>85 Jahre). In den USA ereignen sich pro Jahr rund 750.000 Schlaganfälle mit einer Mortalitätsrate von über 150.000.

Ursachen.
- **Hirninfarkt:**
  - arteriosklerotische Thrombose
  - Hirnembolie (Abb. 1.23)
  - Infarzierung vom lakunären Typ (Obliteration kleiner perforierender Arterienäste an der Hirnbasis infolge hypertoniebedingter Hyalinisierung) (Abb. 1.7)
- **intrazerebrale Blutung:**
  - aus hypertoniegeschädigten perforierenden Arterien mit Mikroaneurysmen
  - bei Amyloidangiopathie (im Alter)
  - durch Einblutung in ischämische Infarkte
- **Subarachnoidalblutung:** in den Subarachnoidalraum aus rupturierten sackförmigen Aneurysmen an den Teilungsstellen der Hirnbasisarterien (Entwicklungsdefekte der Media und Elastika), selten mykotische bei Endokarditis
- **andere Blutungsursachen:** traumatisches epidurales und subdurales Hämatom. Intrakraniale Blutungen bei hämorrhagischen Diathesen und Antikoagulation.

Klinik.

Kardinalsymptome: Plötzlich auftretende fokale neurologische Ausfallserscheinungen, die von Kopfschmerzen, Erbrechen und Bewusstseinsverlust mit zentralen Atmungs- und Kreislaufstörungen begleitet sein können.



Abb. 1.23. Das native CCT zeigt einen kleinen älteren frontoparietalen Territorialinfarkt bei einer 68-jährigen Patientin mit intermittierendem Vorhofflimmern

Zeitliches Insultprofil:
- **Thrombotischer Hirninfarkt:** In 60% der Fälle vorausgehende transitorische ischämische Attacken (s. unten). Neurologische Ausfallserscheinungen innerhalb von Minuten voll ausgebildet oder als Zeichen der Thrombusausdehnung bis zu 3 Tagen stufenweise zunehmend (progressing stroke). Remission je nach Infarktgrösse nach Stunden, Tagen oder Wochen beginnend, selten komplett. Defekte, die sich innerhalb von 6 Monaten nicht zurückbilden, bleiben bestehen.
- **Embolie:** Selten transitorische ischämische Attacken (Mikroembolien) als Vorboten. Blitzartig einsetzende neurologische Ausfallserscheinungen, die sofort ihr Maximum erreichen. Bei Fragmentation des Thrombus und Weitertransport von Thrombusteilen in periphere Gefäßäste Besserung der Symptome nach kurzer Zeit. Rekanalisierung der Arterien nach Infarkteintritt relativ häufig. Dauerschäden wie bei thrombotischen Infarkten.
- **Hypertonische Parenchymblutung:** Keine Prodromi. Neurologische Defekte nach plötzlichem Beginn kontinuierlich zunehmend. Maximum nach 1–24 Stunden (abhängig von der Stärke der Blutung). Spät einsetzende, langsame Remission mit gutem Endresultat bei kleinen Blutungen.
- **Subarachnoidalblutung:** Selten Kopfschmerzen und neurologische Symptome als Vorboten (Sickerblutung). Nach der Ruptur blitzartige schwerste Kopfschmerzen mit sofort folgender Bewusstlosigkeit (50% der Fälle) oder Bewusstlosigkeit ohne vorausgehende Beschwerden. In weniger schweren Fällen heftigster Kopfschmerz ohne Bewußtseinsverlust. Hemiplegie und andere Ausfälle in der Regel erst 4–9 Tage nach der Ruptur (Ischämie und Nekrosen infolge Spasmen der Hirnbasisarterien).
- **Posttraumatische Blutungen:** Bewusstseinsverlust und Hirnstammsymptome nach einem freien Intervall.

Neurologische Leitsymptome der Hirninfarkte:
- **Karotissystem** (Versorgungsgebiete der A. ophthalmica, A. cerebri anterior, A. cerebri media): Kontralaterale Hemiparese, Hemihypästhesie und homonyme Hemianopsie kombiniert mit sensomotorischer Aphasie (dominante Hemisphäre) oder Apraktagnosie (andere Hemisphäre). Reine motorische Hemiplegie bei lakunärem Infarkt der inneren Kapsel (A. lenticulostriata aus der A. cerebri media). Weitere lakunäre Syndrome im Versorgungsgebiet perforierender Mediaäste mit Dysarthrie, Hemichorea und Hemiballismus.
- **Vertebralis-Basilaris-System** (Versorgungsgebiete der A. vertebralis, A. basilaris und der A. cerebri posterior): Bilaterale motorische und/oder sensorische Ausfallserscheinungen, kombiniert mit Störungen der Hirnnerven, des Kleinhirns und anderer Hirnstammstrukturen. Reine Hemianästhesie bei lakunärem Infarkt im ventralen hinteren Thalamuskern (perforierender Ast aus der A. cerebri posterior). Zahlreiche

weitere lakunäre Hirnstammsyndrome (▶ Lehrbücher der Neurologie).

Neurologische Leitsymptome intrazerebraler Blutungen:
- **Putamen und angrenzende innere Kapsel** (A. lenticulostriata): Kontralaterale Hemiplegie, Blickwendung zur nicht gelähmten Seite, nach 5–30 Minuten Koma, im Verlauf obere Hirnstammkompression (Babinskireflex positiv, irreguläre Atmung, dilatierte fixierte Pupillen, finale Streckkrämpfe infolge Dezerebration). Häufigste Blutungslokalisation (50%).
- **Thalamus:** Kontralaterale Hemiparese oder -plegie durch Kompression der inneren Kapsel, Blick nach unten gerichtet, reaktionslose Pupillen. Zusätzlich sensorische Ausfallserscheinungen (Aphasie, Apraktognosie, homonyme Hemianopsie, Mutismus).

Diagnostik.
Zu klären sind:
- Ursache, Lokalisation und Ausdehnung des Gefäßverschlusses
- Lokalisation des Hirninfarktes
- das Vorliegen von intra- oder extrazerebralen Blutungen.

Anamnese und klinische Untersuchung: Hinweise auf Thrombose: vorausgegangene TIA, Strömunsgeräusche über den Halsschlagadern, Zeitprofil. Hinweise auf Embolie: Vorhofflimmern, Atheromatose der Aorta ascendens, Zeitprofil. Hinweis auf Blutung: Trauma, schwere Hypertonie, Nackensteife, Zeitprofil.

Computertomographie: Sehr wichtig zur sofortigen Erkennung von Blutungen. Hirninfarkte sind erst nach 24–48 Stunden eindeutig nachzuweisen. Ausschluss raumfordernder Tumoren als Insultursache.

MR-Tomographie: Infarktnachweis in allen Hirnregionen innerhalb einer Stunde. Auch Blutungen werden sofort erkannt. Wenn verfügbar, dem CT vorzuziehen.

MR-Angiographie: Erfasst Veränderungen an den extrakranialen und den großen intrakranialen Arterien. Keine sichere Unterscheidung zwischen komplettem und fast komplettem Karotisverschluss. Im Gegensatz zur konventionellen Arteriographie risikolos.

Farbkodierte Duplexsonographie (FKDS): Ermöglicht schnell und zuverlässig den Nachweis von Stenosen und Verschlüssen der A. carotis interna. Schwieriger ist oft die Darstellung von Stenosen und Verschlüssen der Vertebralarterien im extrakranialen Bereich. Durch transkraniale Doppleruntersuchung sind Stenosen und Fluss in der A. cerebri media, der A. basilaris und den distalen Vertebralarterien zu erfassen. Kollateralkreisläufe lassen sich durch die Flussmessung an den intrakranialen Gefäßen und an der A. supratrochlearis erkennen, die eine Kollaterale zwischen dem Stromgebiet der A. carotis interna und A. carotis externa darstellt. Beim Internaverschluss fließt das Blut durch die A. supratrochlearis retrograd über die A. ophthalmica in den Hirnkreislauf.

Selektive zerebrale Arteriographie (DSA): Das jodhaltige Kontrastmittel wird über einen transfemoral eingeführten Katheter selektiv in die extrakranialen Arterien injiziert. Genaueste Methode der zerebralen Gefäßdarstellung. Komplikationsrate bis 3%. Indiziert vor intraarterieller Thrombolyse. Sonst weitgehend durch die Kombination von FKDS und MR-Angiographie zu ersetzen.

Differenzialdiagnosen. Hypoglykämie, epileptischer Anfall, Hirntumor, hypertensive Enzephalopathie, Migräne.

Therapie. Nach Untersuchungen mittels MRT und Positronen-Emissionstomographie entsteht im Ischämiebezirk schnell ein infarzierter Kern der von hypoxischem, jedoch potenziell erholungsfähigem Nervengewebe umgeben ist. Unter guter Therapie kann sich daher ein erheblicher Teil der neurologischen Ausfallserscheinungen zurückbilden.

Allgemeine Maßnahmen: Einweisung auf eine Intensivstation, wenn erreichbar in eine Spezialeinrichtung für Schlaganfälle (stroke unit). Dort Überwachung von Atmung und Kreislauf. Freihaltung der Atemwege, Bestimmung der Blutgase zum Ausschluss einer Hypoxie. Erhöhter Blutdruck verbessert die Perfusion. Daher auch Werte bis 220/120 mmHg nicht senken. Nur vor Thrombolyse und bei maligner Hypertonie langsames Absenken auf 180/105 mmHg. Bei Fieber Antipyretika.

Laboranalysen: Blutzucker, Elektrolyte, Kreatinin, Harnstoff, Gerinnungsfaktoren, Blutbild. Außerdem EKG und Röntgenaufnahme des Thorax.

Intravenöse Thrombolyse mit t-PA: Sicher und erfolgversprechend nur innerhalb der ersten 3 Stunden nach Symptombeginn. Führt allerdings häufiger zu Einblutungen als in nicht behandelten Fällen.

Intraarterielle Thrombolyse mit t-PA: Dazu wird ein Mikrokatheter dicht vor oder im Thrombus platziert. Indikation bei gegebener Möglichkeit innerhalb der ersten 3 Stunden bei Verschluss der A. cerebri media, vor allem bei Verschluss der A. basilaris, der ohne Wiederöffnung des Gefäßes eine sehr schlechte Prognose hat.

Antikoagulation: Low-Dose-Heparin reduziert das Risiko von Beinvenenthrombosen. Auf den Insultverlauf hat es keinen positiven Einfluss, erhöht sogar die Blutungsgefahr. Acetylsalicylsäure (300 mg) verringert in geringem Maße das Auftreten von Insultrezidiven.

Behandlung des Hirnödems: In 5–10% der Fälle kommt es proportional zur Infarktgröße zu klinischen Symptomen des Hirnödems (Nachlassen der Aufmerksamkeit, Benommenheit) und Raumforderung im CT. Beginn am 2. oder 3. Tag, bis zum

10. Tag andauernd. Therapieprinzip: Erhöhung der Osmolarität auf 320 mosmol/l durch strikte Beschränkung der Zufuhr freien Wassers und osmotische Diurese mittels Mannitolinfusionen (25–50 g alle 5 Stunden bis maximal 2 g/kg/Tag). Unterstützend kann auch Furosemid injiziert werden. Keine Glukokortikoide! In schweren Fällen Intubation und mechanischer Hyperventilation zur Senkung des pCO_2 auf 25–30 mmHg. Ultima ratio: Chirurgische Dekompressionstrepanation. Raumfordernde Hämatome werden mikrochirurgisch ausgeräumt.

Neuroprotektiva und Vasodilatanzien: Bei Hirninfarkt wegen erwiesener Unwirksamkeit nicht indiziert. Bei Subarachnoidalblutung drohen neurologische Ausfallserscheinungen durch Arterienspasmen an der Hirnbasis. Einziges wirksames Mittel dagegen ist der Calciumantagonist Nimodipin, zuerst als Infusion später per os.

Rehabilitation. Frühzeitige passive Bewegungen der gelähmten Extremitäten zur Verhütung von Gelenkkontrakturen und Periarthritiden. Aufsitzen im Stuhl nach einer Woche, aktive Bewegungstherapie, Gehübungen, Sprachübungen etc. Nach 3 bis 6 Monaten können die meisten Hemiplegiker wenigstens etwas gehen.

Prognose. Nach dem ersten Hirninfarkt erreicht die Mortalität binnen 4 Wochen Werte bis 25%. Von den Überlebenden des ersten Infarktes stirbt etwa jeder zweite innerhalb von 5 Jahren. Ungünstige Faktoren: Hohes Alter, großer neurologischer Defekt, anhaltende Bewusstlosigkeit, Herzkrankheiten, Hypertonie. Die Basilaristhrombose wird ohne arterielle Thrombolyse selten überlebt. Prognose der embolischen Infarkte schlechter als die der thrombotischen. Relativ gute Prognose der lakunären Infarkte. Mortalität der intrazerebralen Blutung 60–70% innerhalb von 30 Tagen. Mortalität der Subarachnoidalblutung 27% innerhalb einer Woche, bei Rezidivblutung 40–45%.

Chronische Kopfarterienverschlüsse

Pathophysiologie. Die 4 hirnversorgenden Arterien (Aa. carotides, Aa. vertebrales → A. basilaris) kommunizieren an der Hirnbasis zum Circulus arteriosus cerebri. Sie sind außerdem auf mehreren Ebenen durch extra- und intrakraniale Anastomosen untereinander verbunden. Langsam entstehende Verschlüsse können deshalb durch kollateralen Blutfluss kompensiert werden. Blutdruckabfall, Hypoxie und Anämie gefährden diesen Kompensationsmechanismus. Abgangsstenosen der Aa. subclaviae bewirken einen Blutentzug aus dem Hirnkreislauf, der über die retrograd durchströmte A. vertebralis zum Umgehungskreislauf für den Arm wird (Subclavian-Steal-Syndrom).

Diagnostik.

Magnetresonanzangiographie (MRA): Schonende Darstellung des Hirnkreislaufs, die multiple Stenosen aufdecken kann (Abb. 1.24).

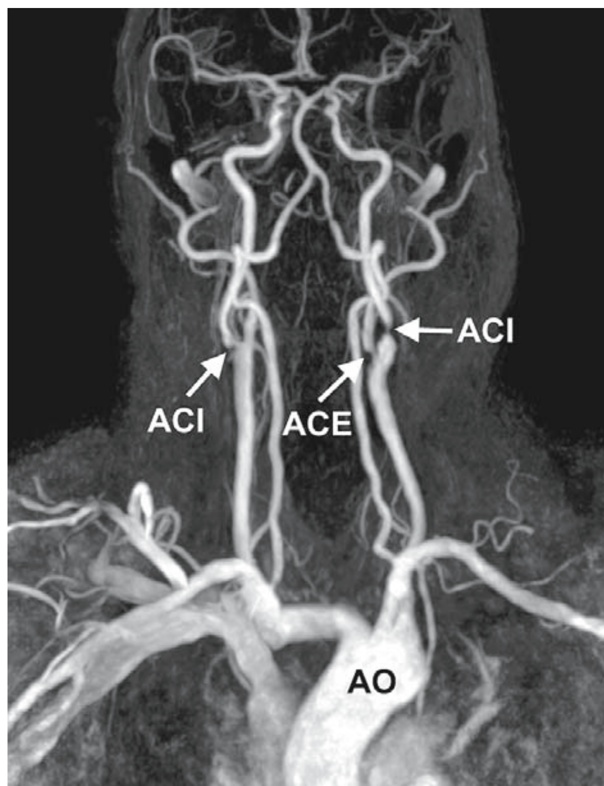


Abb. 1.24. MRT (nach KM-Gabe) einer 70-jährigen Patientin mit höhergradigen Stenosen der linken A. carotis interna (ACI) und externa (ACE) sowie der rechten A. carotis interna (ACI) (Sammlung Dr. Esdorn, Bad Oeynhausen)

Duplexsonographie: Eignet sich zur Untersuchung der A. carotis (Abb. 1.25).

Farbkodierte Duplexsonographie: Erfasst Stenosierungen der A. carotis interna unterschiedlicher Schweregrade (Abb. 1.26 und 1.27).

Asymptomatische Stenosen und Verschlüsse

Überwiegend extrakranial lokalisiert und durch Kollateralen kompensiert. Erfassung zur Insultprophylaxe äußerst wichtig: Seitendifferenz des Blutdrucks, Stenosegeräusche an den Halsarterien, Differenz der Karotispulse (kann bei Stenose der Carotis interna fehlen), farbkodierte Doppler-Sonographie, MR-Angiographie.

Transitorische ischämische Attacken (TIA)

Definition. Flüchtige zerebrale Durchblutungsstörungen mit fokalen neurologischen Ausfallserscheinungen. Dauer einige Sekunden bis 10 Minuten, maximal 24 Stunden.

Hinweis auf drohenden Hirninfarkt (kumulatives 5-Jahresrisiko 35–50%). Gleichbleibendes Anfallsmuster spricht

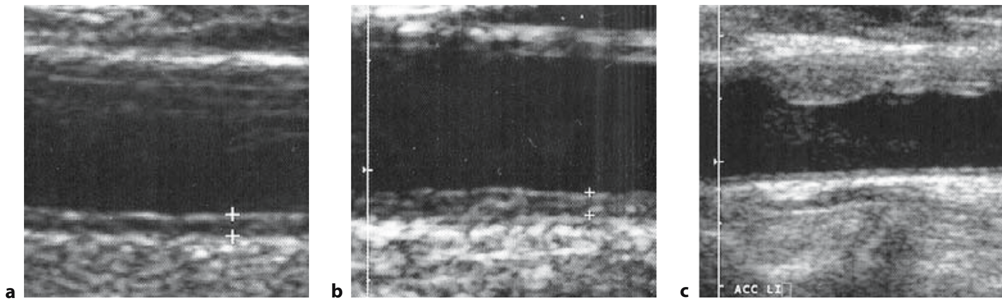
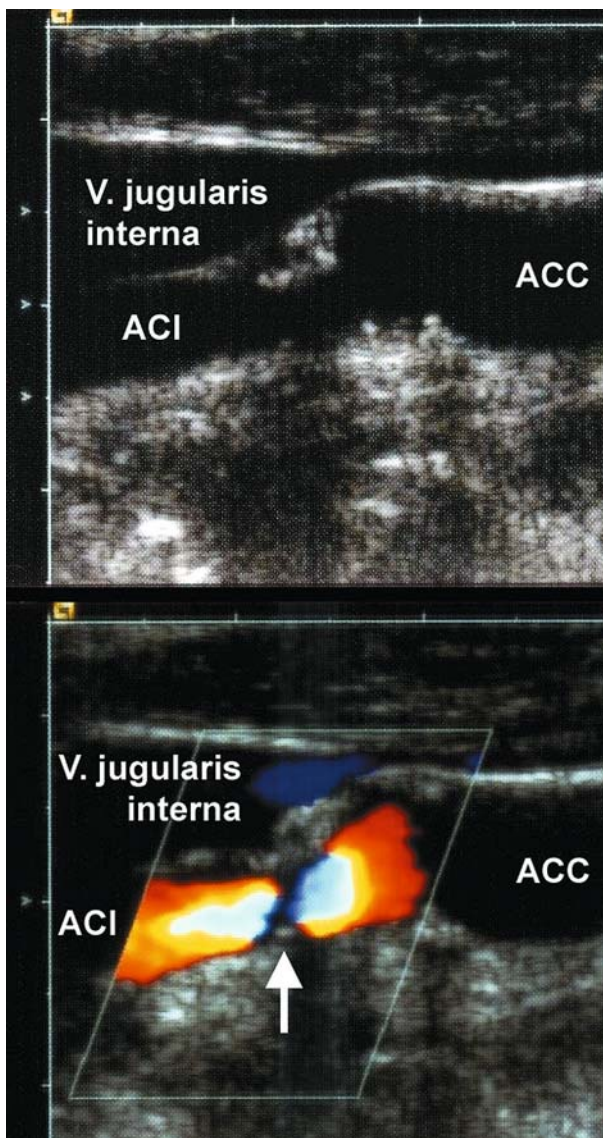


Abb. 1.25a–c. Duplexsonographie der A. carotis communis (ACC): **a** Intima-Media-Komplex leicht (1,1 mm) verbreitert, **b** Intima-Media-Komplex mässig (1,6 mm) verbreitert, **c** mittelgradige ACC-Stenose



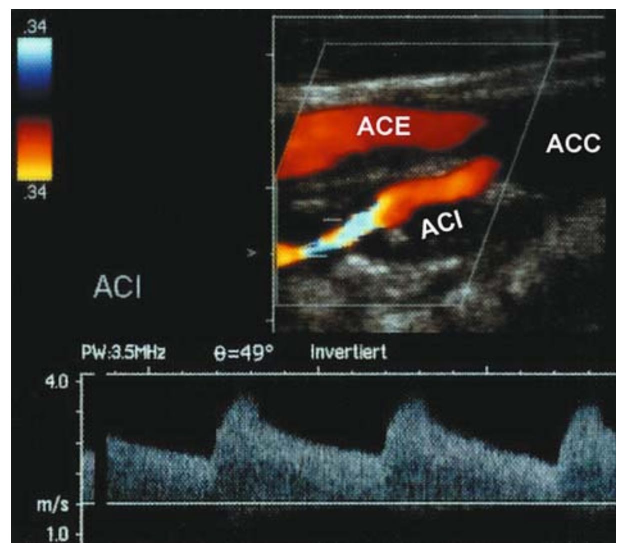


Abb. 1.27. Duplexsonographie mit Farb- und CW-Doppler: hochgradige A.-carotis-interna-Stenose mit hohen systolischen und diastolischen Flussgeschwindigkeiten

◀ **Abb. 1.26.** Duplexsonographie einer leichtgradigen A.-carotis-interna-(ACI-)Stenose mit zugeschaltetem Farbdoppler

für Atherothrombose, unterschiedliches für rezidivierende Mikroembolien (aus Atheromen oder aus dem Herzen).

Karotis-System: Ipsilaterale Sehstörungen (Amaurosis fugax, homonyme Hemianopsie), kontralaterale sensomotorische Störungen (Schwäche und/oder Taubheitsgefühl im Arm und Gesicht, flüchtige Aphasien).

Vertebralis-Basilaris-System: Lage- oder Drehschwindel mit Übelkeit und Erbrechen ohne Ohrgeräusche, Gang- und Standunsicherheit, Doppelbilder, alternierende Hemiparesen mit und ohne Sensibilitätsbeteiligung, vorübergehende beidäugige Erblindung, Dysarthrie, Dysphagie, Blitzsynkopen (Tonusverlust der Beine mit nur kurzem Bewusstseinsverlust).

Aortenbogensyndrom

Gleichzeitige Behinderung der Blutzufuhr zum Gehirn und zu den Armen durch obliterierende Prozesse an den Ostien des Aortenbogens (Truncus brachiocephalicus, linke A. carotis communis, linke A. subclavia). Nachweis durch FKDS und Angiographie.

Umgehungskreisläufe: Zur distalen A. sublavia aus der Aorta thoracica (via Interkostalarterien und A. thoracica interna) und aus der retrograd durchströmten ipsilateralen Vertebralis unter Blutentzug aus dem Gehirn (Steal-Effekt).

Symptome. Transitorische ischämische Attacken (überwiegend vom Vertebralis-basilaris-Typ) und Schmerzen in den Armen bei manueller Tätigkeit auf der kollateral durchbluteten Seite, Puls- und Blutdruckdifferenzen an den Armen, supraklavikuläre Gefäßgeräusche, beim Steal-Syndrom inverser Fluss im Vertebralis-Sonogramm.

Takayasu-Krankheit

Riesenzellarteriitis unklarer Ursache bei jungen Frauen und Mädchen. Befällt vorwiegend die vom Aortenbogen abgehenden Arterien. In der Frühphase Fieber und hohe BKS. Neben den transitorischen ischämischen Attacken Augenveränderungen (Blutstase, Irisatrophie, Katarakt, Optikusatrophie) und trophische Störungen an Fingernägeln, Mundschleimhaut (Ulzerationen), Nasenseptum (Perforation), Ohrmuscheln und Zähnen (Zahnausfall), dazu Claudicatio masticatoria.

Therapie.

Konservative Therapie:

- **Allgemeine Maßnahmen:** Kontrolle der atherogenen Risikofaktoren (Hypertonie, Hyperlipämie, Rauchen, Diabetes mellitus).
- **Glukokortikoide:** Nur bei Takayasu-Krankheit.
- **Antikoagulation:** Zur Prophylaxe transitorischer ischämischer Attacken und Hirninfarkte, auch bei asymptomatischen Stenosen. Indiziert sind Plättchenaggregationshemmer (ASS, ASS + Dypyridamol oder Clopidogrel), alternativ Phenprocoumon.

Chirurgische Therapie: Beschränkt sich im Wesentlichen auf die offene Karotisthrombendarteriektomie mit Patchplastik aus Kunststoff. Das bei der Indikationsstellung zu berücksichtigende Komplikations- plus Mortalitätsrisiko beträgt auch bei geübten Operateuren bis zu 6%.

- **Asymptomatische Karotisstenosen:** Bei Stenosen von >70% keine Indikation zur TEA. Selbst bei schweren Stenosen von 80–99% ist ein Erfolg fraglich. Zunehmend an Bedeutung gewinnt das **Karotisstenting** mit Protektionssystemen, die Embolien aus Atherommaterial verhindern (Komplikationsrate 2–10%).
- **Symptomatische Karotisstenosen:** Bei Stenosen von >70% ist die TEA indiziert. Bei symptomatischen Stenosen von 30–69% ist der Nutzen der TEA fraglich.
- **Symptomatische Vertebralisstenosen:** Bei Abgangsstenosen Transposition der zentralen gesunden A. vertebralis auf die A. carotis communis (Letalität nahe 0%, neurologiche Komplikationen in 1% der Fälle). Bei Stenosen im V2-Segment Anlage eines Bypass vom V1- zum V3-Segment (Komplikationsrate um 3%).

1.6 Krankheiten der Venen

1.6.1 Pathophysiologie

Normale Hämodynamik

Zentraler und peripherer Venendruck

Referenzebene für den Venendruck ist der rechte Vorhof. Dort beträgt der normale Druck unabhängig von der Körperlage etwa 0 mmHg (zentraler Venendruck), weil sich die Pumpleistung des Herzens dem venösen Rückfluss genau anpasst. Der periphere Venendruck wird vom hydrostatischen Druck bzw. Sog der Blutsäule zwischen rechtem Vorhof und Messpunkt bestimmt. Beim völlig stillstehenden Menschen liegt auf den Fußvenen ein hydrostatischer Druck von etwa 90 mmHg. Der Venendruck in anderen Körperebenen beträgt je nach Entfernung vom Herzen 0–90 mmHg, in den Halsvenen 0 mmHg, in den Sinus der Schädelkalotte -10 mmHg (aufrechte Körperhaltung).

Muskelpumpe

Das System der Beinvenen besteht aus tiefen, kommunizierenden (Vv. perforantes) und oberflächlichen Venen (Abb. 1.28). Venenklappen öffnen sich in zentripetaler und schließen sich in zentrifugaler Richtung. Bei Muskelkontraktion, besonders beim Gehen, werden die tiefen Venen komprimiert. Es erfolgt ein zentripetaler Blutfluss mit Absaugung der oberflächlichen Venen. Die Pumpwirkung senkt den Venendruck in den Füßen von 90 auf 25 mmHg und verbessert den venösen Rückfluss zum Herzen. In Abbildung 1.29 ist das Venensystem der Beine dargestellt (Abb. 1.29).

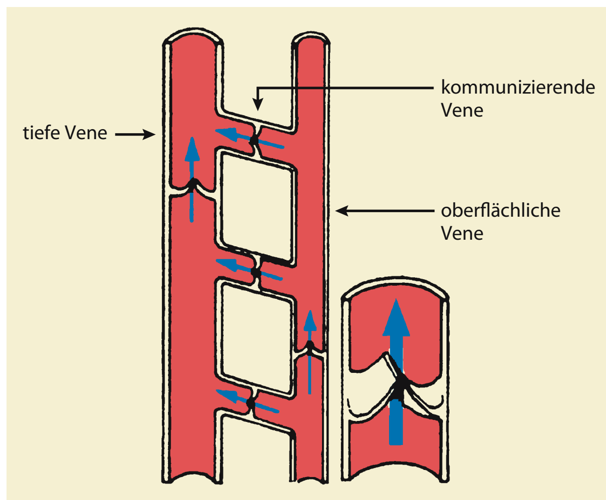


Abb. 1.28. Blutströmung in den Beinvenen

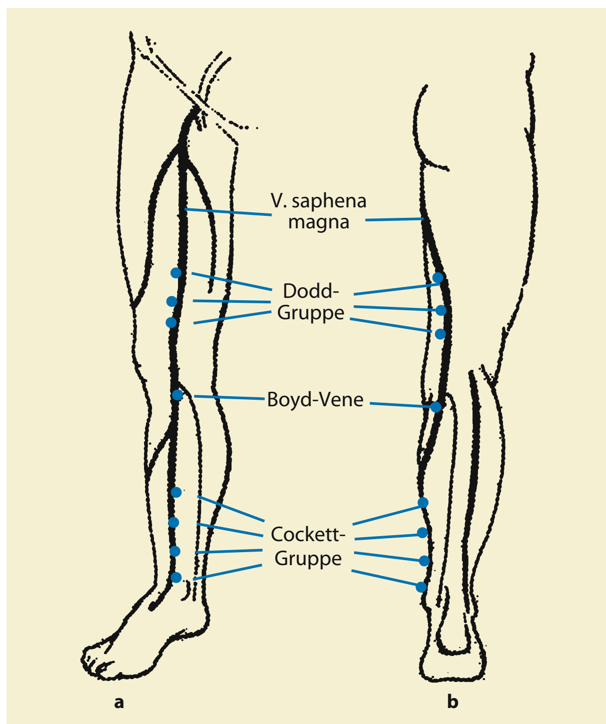


Abb. 1.29. Oberflächliche Stammvenen (Vv. Saphena magna et parva) mit den klinisch wichtigen Perforansvenen. **a** Ansicht von vorn-medial, **b** Ansicht von hinten

Kreislaufwiderstände und Blutfluss im Venensystem

Physiologische Strömungswiderstände entstehen beim Eintritt der großen Venen in den Brustraum: Abknicken der Armvenen an der ersten Rippe, Kompression der Halsvenen durch den atmosphärischen Druck, Kompression der Bauchvenen durch intraabdominalen Druck. Bedeutsam ist der Einfluss der Atmung. In der oberen Körperhälfte nimmt der venöse Rückfluss inspiratorisch zu (Sogwirkung auf die V. cava superior), exspiratorisch ab. In der unteren Körperhälfte nimmt der venöse Rückfluss inspiratorisch ab (Kompression der infradiaphragmalen Venen durch Tiefertreten des Zwerchfells), exspiratorisch zu (Aufhebung der Kompressionswirkung). Bei rein thorakaler Atmung (Frauen, Jugendliche, Astheniker) keine wesentliche Atemabhängigkeit der Flussraten in der unteren Körperhälfte.

Pathologische Hämodynamik

Klappeninsuffizienz der oberflächlichen Venen (V. saphena)

Mangelhafter Abfall von Venenvolumen und -druck im Gehen durch Rückstrom in die insuffiziente V. saphena magna an der Einmündung in die V. femoralis. Aus der ektasierten V. saphena fließt das Blut über die Vv. perforantes in die tiefen Venen zurück (»Privatkreislauf«). Im Verlauf kann es zur Klappeninsuffizienz der Perforansvenen und der tiefen Venen mit weiterer Verschlechterung des venösen Rückflusses kommen. Mit der Druck- und Volumenbelastung nimmt auch die Varikose zu.

Klappeninsuffizienz der Vv. perforantes

Während der Muskelkontraktion Reflux des Blutes aus den tiefen Venen an die Oberfläche und während der Muskelerschlaffung von der Oberfläche in die Tiefe. Der abnorme Fluss nach außen dominiert und verstärkt die Ektasie der oberflächlichen Venen. Die Muskelpumpe arbeitet weniger effizient.

Klappeninsuffizienz der tiefen Venen

Weitgehende Ineffizienz der Muskelpumpe: Bei Muskelkontraktion regurgitiert Blut in die Peripherie, bei Muskelerschlaffung strömt herzwärts gepumptes Blut wieder zurück. In der Regel besteht gleichzeitig eine Klappeninsuffizienz der Vv. perforantes.

Venenverschluss

Nur ausgedehnte bzw. Hauptvenenverschlüsse bilden ein Strömungshindernis, das zur Stauung und Ischämie führt. Chronische Verschlüsse sind in Ruhe durch Kollateralvenen meistens kompensiert. Erst bei Belastung kommt es wegen herabgesetzter venöser Kapazität und Drainagefähigkeit distal des Verschlusses zu Stauungen. Die Kollateralvenen können sich unter der Druck- und Volumenbelastung varikös erweitern.

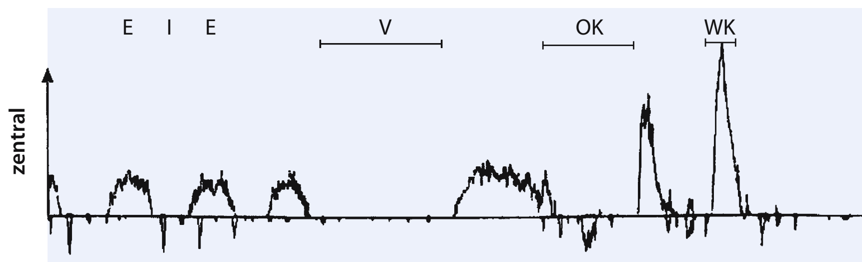


Abb. 1.30. Unauffälliger Dopplerbefund einer V. poplitea mit zentral gerichtetem Blutfluss bei Exspiration (E) und fehlendem Blutfluss bei Inspiration (I), Valsalvae-Manöver (V) und Kompression des Oberschenkels (OK). Nach OK beschleunigter Fluss nach zentral, der durch Kompression der Wade (WK) weiter zunimmt

1.6.2 Untersuchungsmethoden

Inspektion und Palpation

Untersuchung im Liegen und Stehen zur Erkennung von Varizen, Venektasien, Hautverfärbungen (Zyanose, Pigment) und trophischen Störungen. Durch Palpation werden Venenstränge, Druckschmerz, Faszienlücken im Bereich insuffizienter Vv. communicantes und Ödeme erfaßt. Messung von Umfangsdifferenzen.

Einfache Funktionsprüfungen

Perthes-Versuch

Zur Prüfung der Durchgängigkeit der tiefen Beinvenen und der Suffizienz der Vv. perforantes bei Unterschenkelvarizen. Nach Anlegen einer Staubinde oberhalb der Varizen müssen sich diese beim Gehen entleeren. Andernfalls liegt eine Abflussbehinderung in den tiefen Beinvenen und/oder eine Klappeninsuffizienz der Vv. perforantes vor.

Trendelenburg-Versuch

Zur Prüfung der Klappenfunktion von V. saphena magna und Vv. perforantes bei Oberschenkelvarizen. Nach Ausstreichen der Varizen im Liegen mit angehobenem Bein wird die V. saphena magna am oberen Ende mit einem Stauschlauch abgeklemmt. Danach lässt man den Patienten aufstehen. Tritt innerhalb 30 Sekunden keine Wiederauffüllung der Varizen ein, sind die kommunizierenden Venen intakt, andernfalls, insuffizient. Rasche massive Varizenauffüllung im Stehen nach Lösung der Stauung zeigt Klappeninsuffizienz der V. saphena an.

Ultraschalluntersuchungen

Mit den zur Verfügung stehenden Methoden lassen sich Stenosen, Verschlüsse und abnorme Strömungsverhältnisse in den Venen der Extremitäten vollständig abklären.

Doppler-Stiftsonde

Misst Strömungsrichtung und Flussgeschwindigkeit (Abb. 1.30). Geeignet zur Erfassung der Klappeninsuffizienz bei Varikose und zum Thrombosenachweis im Beckenbereich und in der Leistenregion.

B-Bild

Zugänglich sind sämtliche Abschnitte des tiefen Beinvenensystems und die meisten Abschnitte des tiefen Armvenensystems. Mit dem Sondenkompressionstest im Querschnitt lassen sich komplette Thrombosen (Venenlumen erweitert und nicht komprimierbar) sicher nachweisen und lokalisieren. Inkomplette Thrombosen sind weniger gut zu erfassen.

Konventioneller Duplex

Kombiniert morphologische B-Bild-Darstellung und Strömungsmessung mittels PW-Doppler. Bei inkompletten Thrombosen kann mit dem PW-Doppler die Strömung im Restlumen nachgewiesen werden. Bei Varikose kann der Klappenbesatz des oberflächlichen und tiefen Venensystems geprüft werden, außerdem die Klappenschlussfähigkeit der Perforansvenen.

Farbduplex

Erleichterte Beurteilung von Gefäßabschnitten, die einem Sondenkompressionstest schwer zugänglich sind. Verbessert wird insbesondere die Diagnostik im Bereich der V. iliaca sowie im distalen Abschnitt der V. femoralis superficialis. Bei Klappeninsuffizienz wird der Rückstrom durch Farbumschlag sichtbar. Das Auffinden der Perforansvenen wird erheblich erleichtert.

Phlebographie

Untersuchungstechnik: In eine Fußrückenvene wird jodhaltiges Kontrastmittel injiziert. Eine Staubinde oberhalb des Knöchels lässt das Kontrastmittel in das tiefe Venensystem abfließen. Der Röntgenkipptisch ist dabei auf 45° geneigt. Zur Darstellung der Beckenetage wird er zum Schluss horizontal gestellt. Thrombophlebitisrisiko 0,7%.

Befunde: Darstellung des tiefen Venensystems, Erfassung von frischen und rekanalisierten Thromben, sekundärer Klappeninsuffizienz und Rethrombosen. Das oberflächliche Venensystem füllt sich nur bei Insuffizienz der Perforansklappen und bei Mündungsklappeninsuffizienz der V. saphena magna oder V. saphena parva.

Indikationen: Zweifelhafte Befunde der Farbduplexsonographie und zum sicheren Ausschluss tiefer Venenverschlüsse vor der Operation einer primären Varikose.

Übersicht Venenerkrankungen

Varikosen
- primäre
- sekundäre

Venenthrombosen
- oberflächliche Thrombophlebitis
- Becken- und tiefe Beinvenenthrombosen
- postthrombotisches Syndrom
- tiefe Armvenenthrombosen

1.6.3 Varikosen

Definition. Varizen sind sackförmig oder zylindrisch erweiterte, häufig gewundene oberflächliche Venen, deren Klappen nach Überschreitung eines kritischen Durchmessers insuffizient werden. Häufigster Sitz ist das oberflächliche Venensystem der Beine (V. saphena magna, V. saphena parva).

Primäre Varikose

Ursachen. Genetisch bedingte Anlage- bzw. Entwicklungsanomalie des oberflächlichen Venensystems. Erbliche Disposition in 75% der Fälle nachweisbar. Starke Zunahme der Erkrankungshäufigkeit mit dem Lebensalter. Begünstigende Faktoren: Stehen im Beruf, ungenügende körperliche Aktivität, Adipositas, Gravidität, Kontrazeptiva. Frauen sind häufiger betroffen als Männer.

Einteilung.
Nach **Lokalisation** und **Ausdehnung** lassen sich folgende Typen der Varikose unterscheiden (Abb. 1.31):
- **Besenreiser:** kutane Mikrovarizen (<1 mm im Durchmesser), angeordnet um eine »Nährvene« (nur kosmetisch relevant)
- **retikuläre Varizen:** entwickeln sich in dünnen Hautvenen, die im Ober- und Unterschenkel ein Venennetz bilden, klinisch ohne Bedeutung
- **Stamm- und Seitenastvarikose:**
  - Varikose der V. saphena magna und parva, klinisch am bedeutsamsten
  - Varikose der V. saphena accessoria lateralis; analog kann die V. saphena accessoria medialis betroffen sein
- **Perforansvarikose:** Insuffizienz der Vv. perforantes.

Bei fortgeschrittener Stammvarikose kommt es, wie erwähnt, zur Erweiterung und Klappeninsuffizienz der Perforansvenen, die das oberflächliche (epifasziale) mit dem tiefen (subfaszialen) Venensystem verbinden. Durch den Blutrückfluss nach außen entstehen an den Durchtrittsstellen der Perforansvenen durch die Faszie rundliche Vorwölbungen (blow outs) der Oberflächenvenen, sog. Perforansvarizen. Sie zeigen den Übergang in eine venöse Insuffizienz an. Ihre Prädilektionsstellen sind in Abbildung 1.29 markiert.

Schweregrade. Die Schweregrade der Stammvarikose (Tab. 1.4) zeigen an, wie weit die dopplersonographisch zu erfassende Insuffizienz der Venenklappen von proximal nach distal fortgeschritten ist.

Klinik. Verschiedene Varizenformen auch von größerer Ausdehnung können jahre- und jahrzehntelang beschwerdefrei bleiben. Mit der Kaliberzunahme und der Ausbreitung der Klappeninsuffizienz nach distal treten jedoch immer häufiger Beschwerden und Komplikationen auf. Unter klinischen Aspekten lassen sich folgende Stadien der primären Varikose unterscheiden:
- **Stadium I:** Varikose meist geringeren Grades ohne Beschwerden und Komplikationen.
- **Stadium II:** Varizen mit Beschwerden (Dysästhesien, Juckreiz, Schweregefühl, Spannungsgefühl, geringer Schwellungsneigung und Wadenkrämpfen). Keine Komplikationen.
- **Stadium III:** Deutliche Varikosis mit Beschwerden wie im Stadium II. Dazu trophische Hautstörungen (Hyper- und Depigmentierung, Atrophie, Induration, Rötung, Ekzeme), Ödeme erst bei Insuffizienz der tiefen Venen (Abb. 1.32).
- **Stadium IV:** Ausgedehnte Varikose mit Klappeninsuffizienz an verschiedenen Perforansvenen. Beschwerden und Komplikationen wie im Stadium III. Zusätzlich florides Ulkus cruris (häufig auf einem Krampfaderpolster, meistens trocken, manchmal in ekzematöser Umgebung).

Sekundäre Varikose

Ursachen. Hauptsächlich Thrombosen der Becken- und tiefen Beinvenen. Selten venöse Abflussstörungen durch Venenkompression im Becken oder Schwangerschaft.

Tabelle 1.4. Stadieneinteilung der Stammvarikose (V. saphena magna und parva)

Schweregrad	V. saphena magna	V. saphena parva
I	Insuffizienz der Mündungsklappe	Insuffizienz der Mündungsklappe
II	Insuffizienzpunkt oberhalb des Knies	Insuffizienzpunkt bis Wadenmitte
III	Insuffizienzpunkt unterhalb des Knies	Insuffizienzpunkt distaler Unterschenkel/Fuß
IV	distaler Unterschenkel/Fuß	



Abb. 1.31. Varizenztypen. **a** Besenreiser, **b** retikuläre Varikose, **c** Varikose der V. saphena magna ohne Insuffizienz der Mündungsklappen, **d** kombinierte Varikose der V. saphena magna und der V. saphena parva

Pathogenese. Die Zirkulationssperre führt distal des Thrombus zur Dilatation der tiefen Venen und zur Erhöhung des Venendrucks, die sich über die Perforansvenen in den venösen Hautplexus fortpflanzt, der ebenfalls dilatiert wird. Es entstehen umschriebene, kissen- oder knäuelartige Venektasien und dermale Mikrovarizen. Der Kollateralkreislauf in das oberflächliche Venensystem durch die erweiterten und klappeninsuffizienten Perforansvenen kann im Verlauf zur Stammvarikose führen. Auch nach Rekanalisation eines Thrombus geht der Rückfluss nach außen weiter, wenn die tiefen Venenklappen zerstört wurden.

Differenzialdiagnose. Die klinische Unterscheidung von primären und sekundären Varizen ist nicht mit letzter Sicherheit möglich, zumal beide Formen auch nebeneinander bestehen können. Vor der Entfernung oder Verödung anscheinend primärer Varizen muss in jedem Fall ausgeschlossen werden, dass sie zum Umgehungskreislauf eines tiefen Venenverschlusses gehören. Methodisch ist das mit den beschriebenen Ultraschall-Doppler-Verfahren möglich, die sowohl die Strömungsverhältnisse als auch anatomische Veränderungen in den oberflächlichen, den tiefen und den Perforanzvenen erfassen. In allen Zweifelsfällen bringt die Phlebographie Klarheit.

Therapie.
Konservativ: Kompressionsverbände (bei frischen Ödemen mit Rückbildungstendenz), in leichten Fällen Stützstrümpfe, sonst Kompressionsstrümpfe mit adäquatem Kompressionsdruck (13–60 mmHg), die während der Bettruhe abzulegen sind. Aktive Bewegungstherapie (Schwimmen, Radfahren) zur Aktivierung der Muskelpumpe. Kalte Güsse, keine warmen Thermalbäder. Diuretika gegen Ödeme. Der Nutzen der Venenpharmaka (Rosskastanienextrakt etc.) ist umstritten.

Sklerosierung: Verschluss der varikös erweiterten Venen mit Verödungsmitteln (Varigloban, Aethoxysklerol), die eine künstliche Thrombose erzeugen. Indiziert bei Seitenast-, Besenreiser- und retikulären Varizen. Auch bei Stammvarikose der V. saphena parva möglich. Je distaler die Lokalisation der Varizen und je dystrophischer die Haut, desto eher ist die Sklerotherapie angezeigt. Besenreiser und Teleangiektasien können auch mit einem Laser verschlossen werden.

Operativ: Indiziert bei Stammvarikose, insuffizienten Perforansvenen und Seitenastvarikose. Ziel ist, nur den klappeninkompetenten Abschnitt der Vene zwischen proximalem (meist Mündungsklappe) und distalem Insuffizienzpunkt zu beseitigen. Unter dem Aspekt der Venenerhaltung als Gefäßersatzmaterial für Bypässe kann die V. saphena magna am Unterschenkel fast immer belassen werden. Unterschenkelvarizen gehören ebenso wie die Einmündungen der unteren Perforansvenen meist zur hinteren Bogenvene, die sich gesondert entfernen lässt. **Methode:** Abtragung des Mündungssegmentes der Stammvene von der V. femoralis bzw. V. poplitea und Ligatur aller hier einstrahlenden Venenäste. Einführung der Babcocksonde von distal in das Gefäßlumen, Befestigung des Sondenkopfes an der Stammvenenmündung, anschließend Invaginationsextraktion (Stripping) der Stammvene von proximal nach distal. Die Perforansvenen müssen unterbunden werden (gezielte Freilegung und subfasziale Ligatur oder endoskopische Dissektion). Seitenastvarizen werden über Stichinzisionen mit feinen Klemmen extrahiert.



Abb. 1.32. Ausgeprägte Unterschenkelvarikosis mit trophischen Veränderungen der Haut und der Nägel

1.6.4 Venenthrombosen

Thrombogenese

Die **Kausalfaktoren** lassen sich am besten nach der **Virchow-Trias** gliedern:
- Gefäßwandschaden
- Verlangsamung der Blutströmung bzw. Stase
- gesteigerte Gerinnbarkeit des Blutes.

Das nicht seltene Zusammentreffen dieser Faktoren steigert das Thromboserisiko erheblich.

Gefäßwandschaden: Traumatisch, entzündlich oder durch Kompression. Insgesamt selten.

Verlangsamung der Blutströmung: Bettlägerigkeit, vor allem im höheren Lebensalter, Wochenbett, langes Sitzen (Flugzeug), chronische venöse Insuffizienz, Herzinsuffizienz, Abflussbehinderung (Schwangerschaft, abdominale Tumoren).

Gesteigerte Gerinnbarkeit des Blutes: Ausführliche Darstellung im Hämatologiekapitel (▶ Kap. 7).
- **Erworbene Thrombophilie:** Einschwemmung von Gewebsthrombokinase in die Blutbahn (bei Operationen, Traumen, Entbindungen, aus Tumoren und Leukämiezellen). Phospholipidantikörper, Antikörper gegen Cardiolipin, Polyglobulie, Thrombozytose, Kontrazeptiva.
- **Hereditäre Thrombophilie:** Mangel an Protein C, Protein S, Heparin-Kofaktor II oder Antithrombin III. Protein-C-Resistenz des Faktor V. Hereditäre Fibinolysedefekte.

Oberflächliche Thrombophlebitis

Symptome. Meistens am Ober- oder Unterschenkel lokalisierter schmerzhafter, druckempfindlicher, derber Venenstrang mit Erwärmung, Rötung und leichter ödematöser Schwellung der Haut in diesem Bereich. Schmerzen bei Muskelanspannung. Fieber und Leukozytose möglich. Sehr geringe Emboliegefahr, kein postthrombotisches Syndrom.

Sonderformen:
- **Varikophlebitis:** Thrombose in einer Krampfader, oft einschmelzend.
- **Septische Thrombophlebitis:** Hauptsächlich durch liegende Verweilkatheter.
- **Phlebitis migrans:** Schubweiser Verlauf und sprunghaftes Übergreifen auf andere Körperpartien. Subfebrile Temperaturen, Leukozytose, erhöhte Blutsenkung. Vorkommen bei Infekten, Lupus erythematodes, Allergie, Malignomen, Initialphase der Thrombangiitis obliterans.

Therapie. Nichtsteroidale Antiphlogistika für einige Tage, heparinhaltige Externa, Kältapplikation, Kompressionsverbände, rasche Mobilisierung. Bei Bettruhe Gefahr des Übergreifens auf das tiefe Venensystem. Antikoagulation nur bei größerer Ausdehnung und Gefährdung der tiefen Venen. Bei septischer Thrombophlebitis Kühlung, Heparingel, Antibiotika, Antiphlogistika, keinen Druckverband.

Becken- und tiefe Beinvenenthrombosen

Am häufigsten sind **Zweietagenthrombosen:** Thrombose der tiefen Unterschenkelvenen und der V. poplitea oder Thrombose der V. femoralis superficialis und der V. iliaca. **Einetagenthrombosen** der Becken-, Oberschenkel- oder Unterschenkelvenen kommen relativ selten vor.

Symptome.
Subjektiv: Schweregefühl, Spannungsgefühl und Krampfneigung im Bein, Schmerzen beim Aufsetzen des Fußes. Schmerzen entlang den Venenbahnen oder in der Leiste.

Objektiv: Beinschwellung, eindrückbare Ödeme, subkutane Kollateralvenen, Zyanose der Extremität und folgende Zeichen:
- **Payr:** Druckschmerz der Plantarmuskulatur.
- **Homans:** Wadenschmerz bei Dorsalflexion des Fußes.
- **Meyer:** Druckschmerz bei Wadenmuskelkompression von dorsal gegen die Tibia.
- **Lowenberg:** Schmerz bei Blutdruckmanschettendruck an der Wade unter 150 mmHg.
- **Bisgaard:** Palpationsschmerz der Regio calcaneomalleolaris am gestreckten Bein.

Oft besteht leichtes Fieber. Bei stationär unter Immobilisation auftretenden Thrombosen sind die klinischen Symptome oft unvollständig und gering ausgeprägt. In etwa 14% der Fälle ist eine Lungenembolie das Initialsymptom.

Besondere Formen:
- **Phlegmasia alba dolens:** Hochgradiges, blasses, schmerzhaftes Ödem eines Beines bei Oberschenkel- bzw. Beckenvenenthrombose.
- **Phlegmasia rubra dolens:** Plötzliche schmerzhafte Schwellung einer Extremität mit Rotfärbung der Haut bei ausgedehnten Venenthrombosen mit Periarteriitis.
- **Phlegmasia coerulea dolens:** Ausgedehnte, den Rückfluss weitgehend blockierende tiefe Phlebothrombose, die von arteriellen Spasmen begleitet sein kann. Pralle Anschwellung des Beines mit zyanotischer Verfärbung. Im Verlauf distale Gangrän.

Diagnostik. Venenthrombosen im Oberschenkel lassen sich mit der Doppler-Stiftsonde nachweisen (Abb. 1.33). Lokalisation und Ausdehnung der Thromben sind in allen Etagen mit der konventionellen und noch genauer mit der farbkodierten Duplexsonographie festzustellen. Die Phlebographie ist in den meisten Fällen entbehrlich geworden. Ein normaler duplexsonographischer Befund schließt eine Bein- oder Beckenvenenthrombose aus.

Primäre Thromboseprophylaxe. Indiziert bei chirurgischen Patienten peri- und postoperativ und bei allen immobilisierten Patienten, insbesondere solchen mit fieberhaften und konsumierenden Krankheiten. Ferner bei Benommenheit, Lähmungen und Herzinsuffizienz.

Physikalische Maßnahmen: Postoperative Frühmobilisation, Bettgymnastik (aktive Bewegungsübungen, passives Durchbewegen, Kompression der Ober- und Unterschenkel), gut sitzende Antiemboliestrümpfe, elastische Bandage der Beine.

Medikamentöse Prophylaxe: Niedermolekulares Heparin (z.B. Enoxaparin 1-mal 40 mg s.c. pro Tag). Alternativ unfraktioniertes Heparin 2-mal 5000 IE s.c. (Low-Dose-Heparin). Bei Heparinunverträglichkeit (HIT II) ist Lepirudin eine gleichwertige Alternative, kann aber bei wiederholter Anwendung zur Allergie führen.

Therapie. Ziel ist die Vermeidung von Lungenembolien und einer postthrombotischen venösen Insuffizienz.

Allgemeine Maßnahmen: Hochlagerung und Wickeln des Beines (zur Verbesserung der venösen Zirkulation, gegen Ödeme und Ablösung von Thromben). Bettruhe bei schmerzhaften Schwellungen für wenige Tage.

Antikoagulation: Sofort nach Erkennung der Thrombose mit unfraktioniertem oder fraktioniertem Heparin einleiten. Gerinnungshemmend wirken beide Heparine im Komplex mit Antithrombin III im Plasma. Unfraktioniertes Heparin inhibiert Thrombin und Faktor Xa, fraktioniertes niedermolekulares Heparin dagegen überwiegend Faktor Xa (auch an Plättchen gebundenen) und damit hauptsächlich die Thrombinbildung (▶ Kap. 7).
- **Fraktionierte niedermolekulare Heparine (NMH):** Mittel der Wahl wegen einfacher Handhabung bei gleich guter Wirkung wie Standard-Heparin. Bei Tumorpatienten mit tiefer Becken- und Beinvenenthrombose wird sogar ein Überlebensvorteil erzielt. Die NMH werden bei der Thrombosetherapie nach Körpergewicht dosiert und ausschließlich subkutan injiziert. Kontrollen der Blutgerinnung während der Behandlung sind nicht erforderlich. Im Handel sind: Enoxaparin (Clexane), Nadroparin (Fraxiparin), Tinzaparin (Innohep) und Certoparin (Mono-Embolex). Die Wirkungsstärke wird in mg oder Anti-Xa-Einheiten angegeben. Dosierungsbeispiele: Enoxaparin 2-mal 1 mg (= 100 IE)/kg/Tag; Tinzaparin 1-mal 175 Anti-Xa IE/kg/Tag.
- **Unfraktioniertes Heparin:** Initial Bolus von 5000–10000 IE (oder 80 IE/kg) i.v., anschließend etwa 1000 IE (oder 18 IE/kg) pro Std. per Perfusor. Die aPPT sollte auf den zweifachen Wert steigen (Kontrollen alle 4–6 Stunden).

! Komplikationen der Heparintherapie sind Blutungen (Antidot Protaminsulfat) und eine heparininduzierte Thrombopenie Typ II (mit Thrombosen und disseminierter intravaskulärer Gerinnung).

- **Übergang auf orale Antikoagulation mit Phenprocoumon (Marcumar) oder Warfarin (Coumadin):** Die Umstellung wird nach 1–7 Tagen begonnen bis zu einem INR >2,0. Solange wird die Heparintherapie überlappend fortgesetzt.
- **Dauer der Antikoagulation:** Bei postoperativer und idiopathischer TVT 3–6 Monate, bei rezidivierender idiopathischer TVT minimal 12 Monate, nach kleiner Lungenembolie minimal 6 Monate, nach massiver Lungenembolie und bei hereditären Thrombophilien unbefristet.

Thrombolyse: Mit Urokinase oder t-PA (rekombinanter Plasminogen Human-Aktivator). Indiziert bei Thrombusalter <7 Tagen vor allem bei Mehretagenthrombosen. Wegen des Blutungsrisikos nur bei ileofemoraler tiefer Venenthrombosen bei jüngeren Pa-

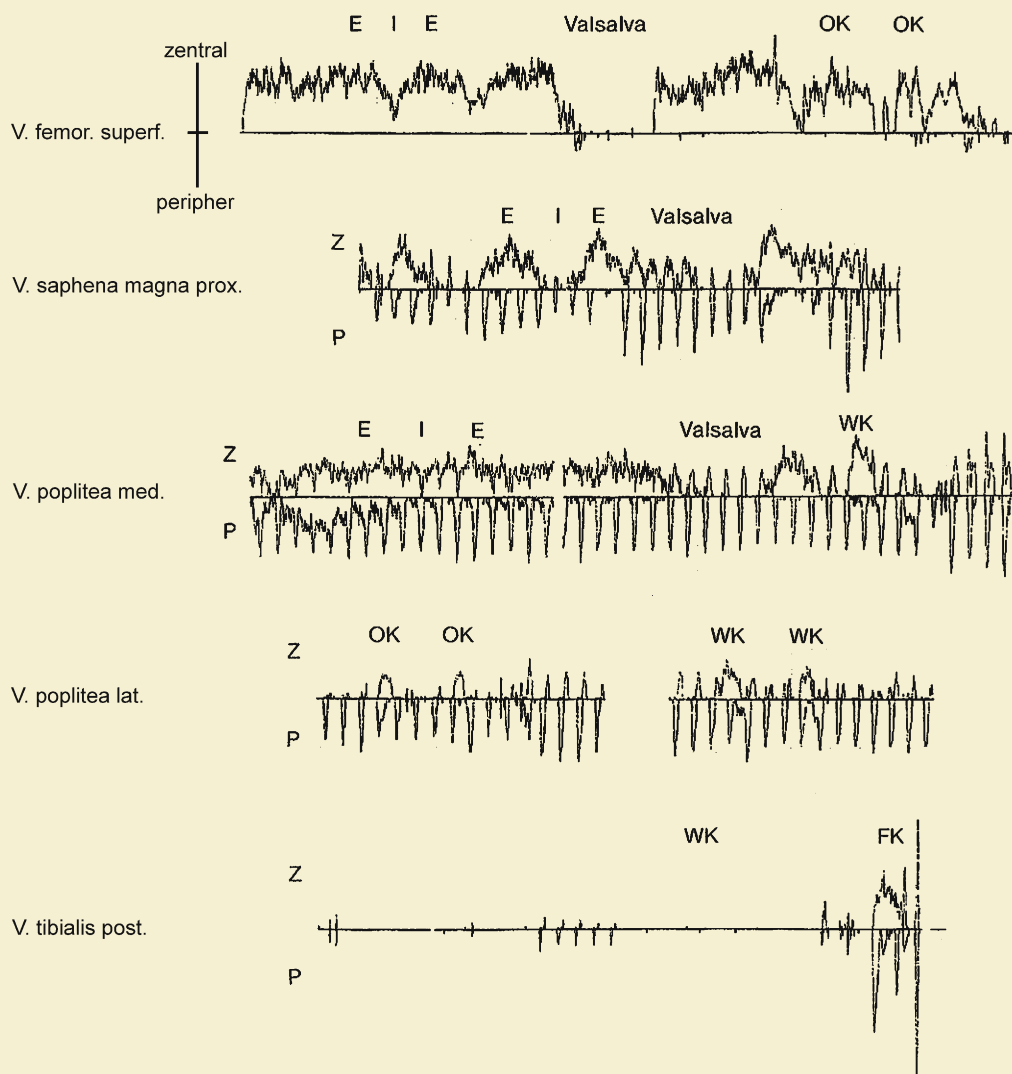


Abb. 1.33. Pathologischer Dopplerbefund bei einem 54-jährigen Patienten mit tiefer Oberschenkelvenenthrombose

tienten zu erwägen. Verhindert bei Erfolg ein postthrombotisches Syndrom (▶ Kap. 1.16.1).

Thrombektomie: Indiziert bei Phlegmasia coerulea dolens, rezidivierender Lungenembolie, flottierenden Thromben und Kontraindikation gegen eine Lysetherapie. Das Thrombusalter sollte 3–4 Tage, bei Beckenvenenthrombose 10 Tage nicht überschreiten. **Technik:** Venotomie der V. femoralis communis. Einführung eines zentralen Blockadeballons in die V. cava inferior zum Schutz gegen Lungenembolien. Extraktion des Thrombus aus der V. iliaca mittels Fogarty-Katheter. Manuelles Auspressen der Thromben aus dem Ober- und Unterschenkel.

Cava-Schirm: Indiziert nur bei rezidivierenden Lungenembolien unter adäquater Antikoagulanzienbehandlung. Trotzdem können die Filter thrombosieren. Der Schirmfilter wird über die V. jugularis eingeführt und unterhalb der Nierenveneneinmündung in der V. cava passager oder permanent verankert.

Postthrombotisches Syndrom

Chronische venöse und lymphatische Insuffizienz, die sich einige Jahre nach nicht optimaler Behandlung einer tiefen Becken- oder Beinvenenthrombose entwickelt.

Pathogenese. Nach unvollständiger Rekanalisation und/oder Zerstörung der tiefen Venenklappen bleibt der Venendruck im Bein erhöht. Die venöse Hypertonie führt zur Ödembildung, die durch Blockierung des subfaszialen Lymphtransportes noch verstärkt wird. Die Folge ist eine Ernährungsstörungen der Haut, die zu Läsionen führen kann.

Klinik. Ziehende dumpfe Schmerzen in den Beinen, die beim Stehen und langen Gehen zunehmen.

Rein Ödematöse Form: Meist peripher beginnendes anfänglich weiches Ödem, das später härter wird, die ganze Extremität befallen und in ein Lymphödem übergehen kann. Letzteres kann durch Erysipelschübe verstärkt werden.

Variköse Form: Ausbildung sekundärer Varizen, meist regellos angeordnet, selten unter dem Bild einer Stammvarikose. Zahlreiche insuffiziente Vv. perforantes (besonders der Cockett-Gruppe). Manchmal dominieren in indurierten Hautpartien kleinkalibrige Venektasien (»Canyon«-Varizen).

Trophisch-ulzeröse Form: Hautveränderungen durch venöse Stase: Stauungsekzem, Dermoepidermitis, Parakeratose, Hämosiderose, schmerzhafte Indurationen. Mikroulzera, längliche Ulzera über insuffizienten Cockett-Venen und größere Erosivgeschwüre im Unterschenkelbereich.

Diagnose. Methode der Wahl zur Erkennung des Rekanalisationsgrades, der Klappenzerstörung und des Umgehungskreislaufs über die Perforansvenen ist die Farbduplextechnik. Zur morphologischen Beurteilung des Venensystems dient die Plebographie.

Therapie. Konsequente Kompressionsbehandlung (Strumpfklasse 2 oder 3). Bei floridem Ulkus Anwendung von Pelotten und Kompressionsverband. Bei rekanalisierten Venen Ligatur der Perforansvenen und Stripping der Sekundärvarizen möglich.

Tiefe Armvenenthrombosen

Lokalisation. Überwiegend handelt es sich um eine isolierte Thrombose der V. subclavia oder der V. axillaris (Paget- v.-Schrötter-Syndrom).

Ursachen. Abflussbehinderung an der Thoraxapertur (Halsrippe), abrupte Schulterzerrung, zentraler Verweilkatheter, Thrombophilie, Venenkompression durch Hämatom oder Tumor (Lymphom).

Symptome. Ödematöse Schwellung im Schulterbereich lividrötliche Verfärbung, subkutane Kollateralvenen über dem M. pectoralis, Druck und Bewegungsschmerz in der Schulter.

Diagnose. Farbduplex und Phlebographie.

Therapie. Antikoagulation mit Heparin mit Übergang auf Cumarine. Hochlagerung mit Kompressionsverband, später Kompressionsärmel. Bei frischen Thromben auch systemische oder Katheterlyse. Keine Embolektomie. Resektion der 1. Rippe, falls diese komprimiert. Zu einem postthrombotischen Syndrom kommt es an den Armen nicht.

1.7 Krankheiten der Lymphgefäße

1.7.1 Funktionen des Lymphgefäßsystems

Bildung und Zusammensetzung der Lymphe

Lymphe ist interstitielle Flüssigkeit, die in den Lymphbahnen fließt. Vom Ultrafiltrat des arteriellen Kapillarschenkels werden 90% durch Rückresorption in die Venen und 10% auf dem Lymphweg in den Blutkreislauf zurücktransportiert. Von größter Bedeutung ist der Lymphweg für den Rücktransport der ultrafiltrierten Proteine. Sie können vom venösen Kapillarschenkel nicht resorbiert werden und erreichen in der interstitiellen Flüssigkeit Konzentrationen von 2–5 g/100 ml. Proteinansammlungen im Interstitium würden den kolloidosmotischen Druck des Gewebes erhöhen und die Wasserrückresorption im venösen Kapillarschenkel stark beeinträchtigen. Auf dem Lymphweg werden auch Zellen und Bakterien transportiert. Darmlymphe enthält in Form von Chylomikronen die Masse des resorbierten Nahrungsfettes. Durch den Abtransport der interstitiellen Flüssigkeit mit ihrem hohen Proteingehalt über die Lymphbahnen sinkt der interstitielle Flüssigkeitsdruck auf -6 bis -7 mmHg. Das ist ein Sicherheitsfaktor gegen Ödeme, die sich erst bei Drücken über 0 mmHg ansammeln können.

Lymphbahnen und Lymphtransport

Der Lymphfluss beginnt in den Lymphkapillaren, deren Endothelzellen an den Rändern nicht verschmelzen, sondern sich so überlappen, dass der Einstrom frei, der Rückstrom aber blockiert ist. Die ableitenden Lymphgefäße besitzen glatte Muskulatur und dicht aufeinander folgende Klappen, die sich nur in zentripetaler Richtung öffnen. Werden die Segmente zwischen den Klappen durch zufließende Lymphe gedehnt, kontrahieren sich die Wandmuskeln reflektorisch und befördern die Lymphe weiter. Diese Lymphpumpe wird durch Kontraktionen der Sklettmuskulatur, durch Körperbewegungen, Arterienpulsationen und Kompression von außen verstärkt. Sie hat auf das Interstitium eine ansaugende Wirkung. Die Lymphe aus der unteren und linken oberen Körperregion fließt über den Ductus thoracicus in den linken Venenwinkel zwischen V. jugularis und V. subclavia, die aus der rechten oberen Körperregion über den Ductus lymphaticus dexter in den rechten Venenwinkel. Gesamtflussrate in Ruhelage 120 ml/Std. Bei offenen Lymphgefäßen wird der Lymphfluss durch Muskelarbeit und alle Faktoren gesteigert, die den interstitiellen Flüssigkeitsdruck erhöhen: Anstieg des Kapillardrucks, Zunahme der Kapillarpermeabilität und der Eiweißkonzentration der interstitiellen Flüssigkeit und einen herabgesetzten kolloidosmotischen Druck des Plasmas. Bis zu einem Anstieg des

interstitiellen Flüssigkeitsdrucks auf -2 mmHg, was einer mehr als 10fachen Steigerung des Lymphflusses entspricht, bleibt das Interstitium »trocken«. Höhere Drücke lassen seinen Flüssigkeitsgehalt steigen und führen zum Ödem , das nach einem Volumenzuwachs von 30% in Erscheinung tritt. Die maximale Transportkapazität des Lymphgefäßsystems wird bei einem interstitiellen Flüssigkeitsdruck von 2 mmHg erreicht, weil das Ödem die Lymphkapillaren und Sammelgefäße erweitert und damit die Lymphpumpe schwächt. Außerdem werden große Lymphgefäße durch den Gewebedruck komprimiert.

1.7.2 Pathogenese der Ödeme

Die zum Ödem führende Steigerung des interstitiellen Flüssigkeitsdrucks kann durch verschiedene **Störungen** der **kapillaren Flüssigkeitsdynamik** zustande kommen. Erst auf dem erhöhten interstitiellen Druckniveau wird die im arteriellen Kapillarschenkel filtrierte Flüssigkeitsmenge im venösen Schenkel rückresorbiert. Bei gegebenem interstitiellen Flüssigkeitsdruck hängt der Schweregrad des Ödems von der Dehnbarkeit (Compliance) der Gewebespalten ab, die bei chronischen Ödemen zunimmt.

Ödeme können durch folgende Mechanismen entstehen:

- **Erhöhter Kapillardruck:** Der Kapillardruck kann durch venöse Stauung (Venenthrombose, Herzinsuffizienz) oder durch Erweiterung der Arteriolen (durch Histamin bei Urticaria und angioneurotischem Ödem) ansteigen. Dadurch wird die Ultrafiltration solange überschüssig, bis der Anstieg des interstitiellen Flüssigkeitsdrucks die venöse Rückresorption kompensierend erhöht.
- **Hypoproteinämie:** Die Verminderung des kolloidosmotischen Drucks bewirkt ein Übergewicht der Ultrafiltration im arteriellen Kapillarschenkel gegenüber der Rückresorption im venösen, das durch den Anstieg des interstitiellen Flüssigkeitsdrucks ausgeglichen wird. Hypoproteinämie kann durch Verbrennungen, proteinverlierende Enteropathie, Proteinurie und Eiweißmangelernährung entstehen.
- **Obstruktion der Lymphbahnen:** Kein Abtransport ultrafiltrierter Plasmaproteine. Eiweißkonzentration und Kolloidosmotischer Druck der interstitiellen Flüssigkeit werden genau so hoch wie im Plasma. Verminderung der venösen Rückresorption, die durch einen erheblichen Anstieg des interstitiellen Drucks mit der Ultrafiltration ins Gleichgewicht gebracht wird. Besonders starke Ödeme haben einen hohen Eiweißgehalt der Ödemflüssigkeit, die gerinnen kann. Vorkommen der Lymphbahnverlegung bei Filariasis, nach Lymphangitiden und Lymphknotenentfernung, ferner bei Fehlbildungen (▶ unten).
- **Steigerung der Kapillarpermeabilität:** Durch Eiweißaustritt ins Interstitium nimmt dessen kolloidosmotischer Druck zu, während der des Plasmas sinkt. Zum Ausgleich der eingeschränkten Rückresorption muss der interstitielle Flüssigkeitsdruck erheblich steigen. Vorkommen bei allergischen Reaktionen und Verbrennungen.

1.7.3 Untersuchungsmethoden

Lymphographie

Farbstoff-Lymphangiographie: Markierung der epifaszialen Lymphgefäße mit Patentblauviolett (Triphenylmethan), das interdigital injiziert wird. Keine Darstellung bei Aplasie. Abflussstörungen nach entzündlichen Prozessen in der Subkutis.

Lymphsequenzszintigraphie mit Radioisotopen (^{198}Au): Bei Transportstörungen keine Darstellung der Lymphknotenstationen. Injektion zwischen erste und zweite Zehe, lateral der Achillessehne oder in die Wadenmuskulatur.

Lymphographie mit Röntgenkontrastmittel (Lipiodol, ultrafluid): Injektion in ein peripheres Lymphgefäß nach Farbstoffmarkierung und Freilegung (5–8 ml in 120 min). Füllungsbilder nach der Injektion, Speicherbilder zur Beurteilung der Lymphknotenstruktur 24 Std. später. Pathologische Strukturen bei Lymphomen, Füllungsausfall der Lymphknoten bei Metastasen.

Biopsie

Gewebeentnahme aus Lymphgefäßen und Lymphknoten zur histologischen Untersuchung.

1.7.4 Akute Lymphangitis

Ätiologie und Pathogenese. Lymphogene zentripetale Ausbreitung eines bakteriellen Erregers in den peripheren Lymphgefäßen verursacht eine Lymphbahnentzündung, die auch auf den regionalen Lymphknoten übergreift. Die Eintrittspforte in der Haut kann diskret sein. Häufigste Erreger Streptokokken und Staphylokokken.

Klinik. Feinkalibrige gerötete subkutane Stränge manchmal druckempfindlich, meistens von einem erkennbaren Infektionsherd (Furunkel, Abszess, Wunde etc.) ausgehend. Schwellung der regionalen Lymphknoten. Je nach Schwere auch Fieber und Leukozytose.

Differenzialdiagnosen. Abgrenzung gegen Phlebitis (derber erhabener Strang, keine Lymphknotenschwellung).

Therapie. Ruhigstellung, kühlende Umschläge, Wundversorgung, Antibiotika (Penicillin, Cephalosporine).

1.7.5 Lymphödem

Ätiologie und Pathogenese. Es handelt sich um Ödeme durch Störungen des Lymphabflusses, denen eine Aplasie oder Hypoplasie der Extremitätenlymphbahnen, eine Lymphangiektasie (Klappeninsuffizienz) oder eine Obstruktion der Lymphbahnen zugrunde liegen kann.

Primäres Lymphödem: Familiäre und sporadische Formen (Nonne-Milroy, de Meige) mit Hypoplasie oder Aplasie der Lymphgefäße an einem oder beiden Beinen, teils bei der Geburt vorhanden, teils im Kindesalter, nach der Pubertät oder später manifest werdend. Im Verlauf zusätzliche Lymphangitiden durch Infektion des ödematösen Gewebes, vor allem Erysipelschübe. Bei der kongenitalen intestinalen Lymphangiektasie besteht ein Lymphödem des Darmes mit Eiweiß- und Fettausscheidung in das Darmlumen und Beinödemen durch sekundäre Hypoproteinämie.

Sekundäres Lymphödem: Verlegung oder Zerstörung des Lymphgefäßsystems aus verschiedenen Ursachen:
- **Entzündliches Lymphödem:** Chronische oder rezidivierende Lymphangitis und Lymphadenitis bei Erysipel, Filariasis, Granuloma venerum, sekundär infizierte Fußmykosen und Ekzeme, postthrombotische Beinulzera. Auch allergische Ödeme haben eine entzündliche Note.
- **Lymphödem bei regionalen Lymphknotenerkrankungen:** Tuberkulose, Lymphogranulomatose, Metastasen von Sarkomen und Karzinomen.
- **Postoperatives oder traumatisches Lymphödem:** Nach Lymphknotenausräumung, Bestrahlung, Verletzungen, Verbrennungen.
- **Lymphödem durch Blockierung des Abflusses:** Übergreifen von krankhaften Prozessen auf die Lymphgefäße, retroperitoneale Fibrose, Unterleibstumoren.

Klinik. Spannungsgefühl, auch Brennen in der betroffenen Extremität, Einschränkung der Beweglichkeit. Die Schwellung kann das ganze Bein oder nur Ober- oder Unterschenkel befallen. Zunächst teigig-weich, wird sie zunehmend derb und nicht eindrückbar. Groteske Ausmaße werden als Elephantiasis bezeichnet. Frühzeichen: Einbeziehung der Zehen und Fußrücken mit indurierter Schwellung, die bei Ödemen anderer Ursache fehlt. Weitere Abklärung durch Lymphographie.

Therapie. Intermittierende Hochlagerung der Beine, Kompressionsstrümpfe oder Kompressionshosen, Lymphdrainage (ohne sofort anschließende Kompression unwirksam) und pneumatische Massage. Saluretika nach Bedarf. Behandlung und Prophylaxe von Streptokokken- und Pilzinfektionen. Bei den sekundären Formen Behandlung der Grundkrankheit. Unterbrochene Lymphbahnen (nach Trauma oder Lymphknotenausräumung) können durch mikrochirurgische Lymphgefäßtransplantation überbrückt werden (Spendergefäße aus dem Oberschenkel). Alternativ kommt eine lymphovenöse Anastomosierung in Betracht. Bei Elephantiasis lassen sich die ödematösen Gewebemassen durch Exzision des Subkutangewebes verkleinern.

1.8 Grundlagen und Methoden der kardiologischen Diagnostik

1.8.1 Kardialer Zyklus

Der kardiale Zyklus besteht aus **Systole** und **Diastole** (▣ Abb. 1.34).

Systole

Isovolumetrische Kontraktion

Auch Anspannungszeit genannt. Mit Beginn der Ventrikelkontraktion überschreitet der Kammerdruck den niedrigen Vorhofdruck. Durch den Druckgradienten werden die AV-Klappen geschlossen und angespannt; dabei entsteht der **1. Herzton.** Sein Hauptanteil stammt von der Mitralklappe, die mit größerer Wucht zugeschlagen wird. Die Klappenschwingungen erzeugen in den Vorhöfen die c-Welle. Ohne Volumenverschiebung, bei geschlossenen Semilunar- und AV-Klappen steigt der intraventrikuläre Druck schnell bis zum diastolischen Aorten- bzw. Pulmonalisdruck an. Dauer der isovolumetrischen Kontraktion etwa 0,5 ms. Positiv inotrop wirkende Pharmaka (Digitalis, Metaproterenol) verkürzen sie.

Austreibungsphase

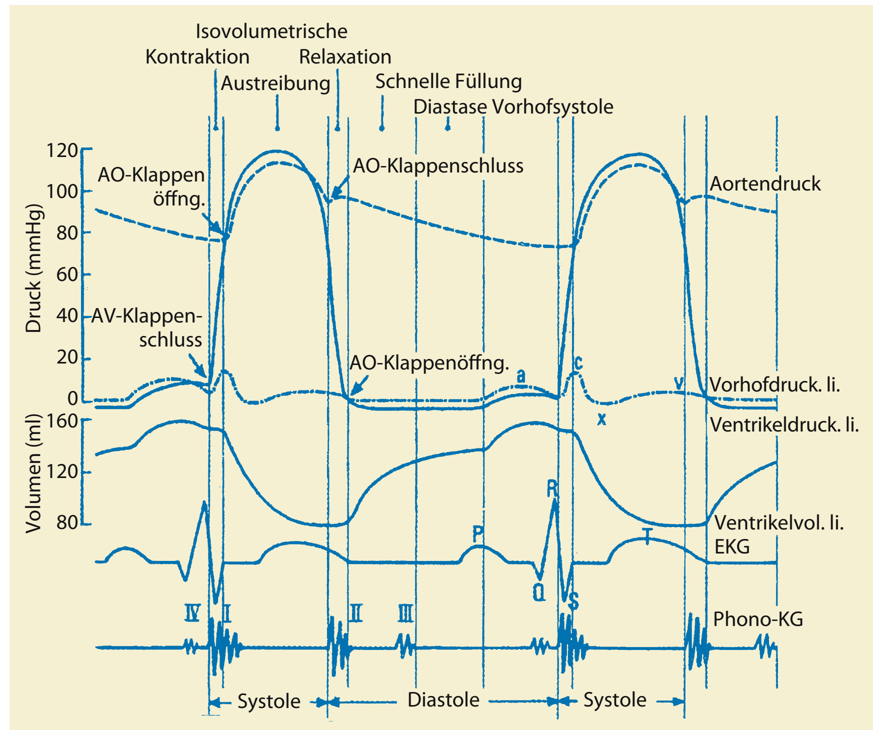
Beginnt mit Öffnung der Semilunarklappen, die mit dem Beginn des Steilanstieges der Aortendruckkurve zusammenfällt. Nur unter abnormen Bedingungen entsteht ein Öffnungston (Ejektionsklick). Etwa die Hälfte des Kammervolumens wird im ersten Viertel der Systole ausgeworfen, dann sinkt die Austreibungsgeschwindigkeit und erreicht schließlich den Wert Null. Die Ejektionsfraktion (Schlagvolumen/enddiastolisches Ventrikelvolumen) beträgt durchschnittlich 70%. Das Ende der Austreibungsphase markiert der Semilunarklappenschluss, der den **2. Herzton** erzeugt und eine Incisur der Aortendruckkurve bewirkt. Dauer der Austreibungsphase etwa 0,22 s. Ablesung an der Karotispulskurve möglich (Distanz vom Beginn des Steilanstieges bis zur Inzisur). Zu Beginn der Austreibung sinkt der Vorhofdruck infolge Tiefertretens der Ventilebene (x-Tal) und steigt dann mit zunehmender Vorhoffüllung zur v-Welle an, die kurz vor der AV-Klappenöffnung ihr Maximum erreicht.

Diastole

Isovolumetrische Relaxation

Beginnt mit dem Schluss der Semilunarklappen. Durch die Erschlaffung des Kammermyokards sinkt der intraventrikuläre Druck schnell ab. Die Phase der isovolumetrischen Relaxation

Abb. 1.34. Herzzyklus (Ziffern I bis IV = Herztöne



endet, sobald der Kammerdruck den Vorhofdruck unterschreitet und dadurch die AV-Klappen aufgestoßen werden. Dauer der isovolumetrischen Relaxation 0,08 s.

Phase der schnellen (frühdiastolischen) Füllung

Unmittelbar nach Öffnung der AV-Klappen ist der Druckgradient zwischen Vorhof und Kammer am größten. Die Klappenöffnung erzeugt normalerweise keinen Ton. Das ruckartig in die Kammer einschießende Blut spannt die Ventrikelmuskulatur an. Dies führt bei Kindern und Jugendlichen zum **3. Herzton** oder Füllungston. Die Phase der frühdiastolischen Füllung umfasst das erste Drittel der Diastole. Unter raschem Druckausgleich zwischen Vorhof und Kammer wird bereits der größte Teil des Füllungsvolumens vom Ventrikel aufgenommen. Der Vorhofdruck sinkt.

Phase der langsamen Füllung (Diastase)

Umfasst das mittlere Drittel der Diastole mit nur noch geringer Blutaufnahme der Kammer. Bei Tachykardien ist diese Phase verkürzt, ohne dass die Kammerfüllung leidet. Bei behinderter schneller Füllungsphase (z.B. Mitralstenose) ist der Blutzufluss während der Diastase kompensatorisch erhöht. In dieser Situation beeinträchtigen Tachykardien Kammerfüllung und Herzleistung.

Vorhofsystole (spätdiastolische Füllungsphase)

Die Vorhofkontraktion (a-Welle der Vorhofdruckkurve) am Ende der Diastole erzeugt einen Druckgradienten mit Gefälle zum Ventrikel. Die Folge ist ein ruckartiger Bluteinstrom in die Kammern, der zur Anspannung der Kammerwand führt. Dabei entsteht der **4. Herzton** oder Vorhofton. Er ist phonokardiographisch als tieffrequente Schwingung etwa 0,12 s nach Beginn der P-Zacke nachzuweisen, wegen geringer Intensität aber nur beim Kind und bei pathologischer Steigerung der Vorhofaktivität zu hören. Am Ende der Vorhofsystole besteht Druckausgleich zwischen Vorhöfen und Kammern, der Bluteinstrom ist minimal, in den Kammern herrscht der sog. enddiastolische Druck (rechte Kammer 0–8 mmHg, linke Kammer 4–12 mmHg).

1.8.2 Auskultation

Auskultationsbereiche

Sie liegen nicht direkt über den Klappen, nach denen sie benannt sind. Aorten- und Pulmonalareal sind stromabwärts der jeweiligen Klappe lokalisiert, das Trikuspidalareal über dem rechten Ventrikel, das Mitralareal über der Spitze. Es handelt sich um Regionen, die dem optimalen Wahrnehmungsbereich der verschiedenen Schallquellen entsprechen.

Mitralareal: Region der Herzspitze. Punctum maximum der von der Mitralklappe fortgeleiteten Schallphänomene. Zugleich Punctum maximum harmloser Strömungsgeräusche, die an der Aortenklappe entstehen. Sehr laut ist hier auch das Systolikum der Aortenstenose.

Trikuspidalareal: 4. bis 5. ICR am linken Sternalrand. Hierhin projizieren sich die Geräusche von der Trikuspidalklappe, deren zusätzliches wichtiges Kriterium eine inspiratorische Intensitätszunahme ist. Durch inspiratorische Sogwirkung auf die extrathorakalen Venen nehmen der venöse Zustrom und das rechtsventrikuläre Schlagvolumen zu, in der Exspiration geschieht das Gegenteil.

Pulmonalareal: 2. ICR links parasternal. Auskultationspunkt der von der Pulmonalklappe ausgehenden Schallerscheinungen. Nur hier ist der Pulmonalklappenschlusston und damit die Spaltung des 2. Tones zu hören. Auch der Aortenklappenschlusston wird hier deutlich gehört. Bei Überlagerung beider Töne kann der 2. Herzton hier sein Punctum maximum haben.

Aortenareal (1. und 2. ICR rechts parasternal): Projektionsbereich der Aortenklappe. Punctum maximum des Systolikums der Aortenstenose. Auch akzidentelle systolische Geräusche der Aortenklappe sind hier deutlich zu hören.

Erb-Punkt (3. ICR am linken Sternalrand): Projektionspunkt aller Klappen, wenngleich nicht deren optimaler Wahrnehmungspunkt. Punctum maximum des diastolischen Geräusches der Aorteninsuffizienz und der Pulmonalinsuffizienz. Systolikum der Pulmonalstenose (Fortleitung nach oben), der Subaortenstenose (keine wesentliche Fortleitung zur Aorta) und des Ventrikelseptumdefektes (Punctum maximum im 4. ICR).

Zur Auskultationstechnik

Stethoskop: Empfehlenswert sind Doppelkopfstethoskope. **Membranteil:** Optimal für die Wahrnehmung hochfrequenter Töne und Geräusche, da die tiefen Frequenzen weggefiltert werden (2. Herzton, Mitralöffnungston, Diastolikum der Aorteninsuffizienz). **Glockenteil:** Optimal für die Wahrnehmung mittel- und tieffrequenter Schallphänomene, da die hohen Frequenzen weggefiltert werden (3. Herzton, Vorhofton, Diastolikum der Mitralstenose).

Untersuchungsgang: Systematisches Aufsuchen aller 5 Auskultationsareale. Den Patienten normal atmen lassen, um die physiologische inspiratorische Spaltung des 2. Tones (Pulmonalareal) und atemabhängige Schwankungen der Geräuschintensität (Trikuspidalklappenphänomene) zu erfassen. Zunächst Identifizierung des 1. und 2. Herztones zur Bestimmung von Systole (Intervall zwischen 1. und 2. Ton) und Diastole (Intervall zwischen 2. und 1. Ton). Hilfsmittel: simultanes Tasten des Karotispulses, dessen Pulswelle mit der Systole zusammenfällt. Herztöne und Geräusche gesondert analysieren, Punctum maximum bestimmen.

Phonokardiographie: Herzschallschreibung mittels eines Phonokardiographen (Mikrophon-Verstärker-Registriergerät). **Vorteile:** Exakte zeitliche Bestimmung der Herzschallphänomene (durch simultane Aufzeichnung von EKG und Druckkurven), Erfassung nicht hörbarer tiefer Frequenzen, Analyse der Schallfrequenzen (durch Schallfilter für verschiedene Frequenzbereiche), Analyse der Geräuschformen, Dokumentation des Herzschallbefundes.

Auskultationsbefunde

1. Herzton

Punctum maximum Herzspitze, manchmal 4. ICR links parasternal. Lautstärke abhängig von der Steilheit des Druckanstieges im linken Ventrikel und von der Stellung der Mitralklappensegel zum Zeitpunkt des Klappenschlusses (normalerweise sind die Klappensegel nach der Vorhofkontraktionsphase einander weitgehend genähert, sie sind »gestellt«.

Lauter 1. Herzton bei:
- Mitralstenose (mit beweglichen Klappensegeln) und verkürzter PQ-Zeit, weil die Klappen in beiden Fällen aus geöffneter Stellung zugeschlagen werden.
- Hyperzirkulation (Fieber, Anämie, Thyreotoxikose), Erregung und körperlicher Belastung, weil sich der linke Ventrikel forciert kontrahiert. Bei diesen Zuständen gesteigerter Herzaktivität ist auch der 2. Herzton akzentuiert.

Leiser 1. Herzton bei Mitralinsuffizienz (fehlender Klappenschluss) und verlängerter PQ-Zeit (Klappe bei Systolenbeginn weitgehend geschlossen).

Wechselnde Lautstärke beim totalen AV-Block. Abschwächung des 1. Herztones (und des 2. Herztones) bei Emphysem und Perikarditis exsudativa (großer Abstand zum Ohr), akuter Herzinsuffizienz durch Infarkt (verlangsamter Druckanstieg) und im Schock.

2. Herzton

Besteht aus 2 Komponenten: **Aortenton** (Schluss der Aortenklappe: II A) und **Pulmonalton** (Schluss der Pulmonalklappe: II P), abgekürzt. Entsprechend dem höheren Druckgradienten zwischen Gefäß und Ventrikel in der frühen Diastole ist der Aortenton wesentlich lauter. Der Pulmonalton ist nur im Pulmonalareal hörbar, der Aortenton überall (Punctum maximum über der Herzbasis).

Physiolgische Spaltung des 2. Tones: II A und II P fallen in exspiratorischer Atemruhe zusammen, während der Inspiration verschiebt sich II P hinter II A (wegen inspiratorischer Zunahme des rechtsventrikulären Schlagvolumens und Verlängerung der rechtsventrikulären Systole): dum-ta→dum-tra → dum-ta-ta.

Dieses Phänomen ist nur über dem Pulmonalareal wahrnehmbar, an den übrigen Auskultationsstellen ist der 2. Herzton mit dem Aortenton identisch. Bei älteren Menschen fehlt die physiologische Spaltung des 2. Tones.

Spaltung des 2. Tones in normaler Reihenfolge: II A vor II P mit breitem Spaltungsintervall (in Inspiration und Exspiration): Rechtsschenkelblock (verspäteter Pulmonalklappenschluss), Pulmonalstenose (verlängerte Austreibungszeit), Mitralinsuffizienz (verkürzte Austreibungszeit des linken Ventrikels, Vorverlegung von II A). In allen Fällen expiratorische Verkleinerung des Spaltungsintervalls. Atemunabhängige (fixierte) Spaltung des 2. Herztones nur bei Vorhofseptumdefekt (konstante Volumenbelastung des rechten Ventrikel durch Shunt-Blut).

Spaltung des 2. Tones in umgekehrter Reihenfolge: (II P vor II A (paradoxe Spaltung) bei Verspätung des Aortenklappenschlusses (Linksschenkelblock, offener Ductus Botalli, Aortenstenose). Charakteristische inspiratorische Verkleinerung und exspiratorische Vergrößerung des Spaltungsintervalls (wegen inspiratorischer Verzögerung des Pulmonalklappenschlusses rückt II P zu II A auf). Die Spaltung kann inspiratorisch verschwinden.

Lauter Aortenton: Bei Hypertonie (Punctum maximum im Aortenareal).

Leiser Aortenton: Aortenstenose, Aorteninsuffizienz, Hypotonie.

Lauter Pulmonalton: Bei Drucksteigerung im kleinen Kreislauf (pulmonale Hypertonie. Cor pulmonale, Mitralvitien etc.).

Leiser Pulmonalton: Pulmonalstenose.

3. Herzton

Frühdiastolischer Füllungston, beim Erwachsenen stets pathologisch, wenn hörbar. **Ursache:** ruckartige Dehnung und Anspannung der Ventrikelwand bei erhöhtem Füllungsdruck und/oder Füllungsvolumen (Mitralinsuffizienz, Herzinsuffizienz mit Vorhofstauung und vergrößerter Restblutmenge, die schon eine Vordehnung bewirkt, Hyperzirkulation mit Tachykardie).

4. Herzton

Vorhofton, beim Erwachsenen vor allem hörbar, wenn der Vorhof erhöhte Kontraktionsleistung vollbringt: Füllung eines hypertrophierten Ventrikels erfordert die Erzeugung eines höheren enddiastolischen Ventrikeldruckes durch den Vorhof (Hypertonie, Aortenstenose, Pulmonalstenose). Noch kein Insuffizienzzeichen. Auftreten beim Infarkt allerdings Vorzeichen der drohenden Linksinsuffizienz.

Systolische Extratöne

Frühsystolisch kann es bei starker Dilatation der großen Gefäße zum Gefäßdehnungston oder Ejektionsklick kommen.

- **Aortaler Ejektionsklick:** Aortenaneurysma, mittelgradige Aortenstenose (valvulär), Aorteninsuffizienz, Aortenlues, Fallot-Tetralogie. Punctum maximum an der Herzspitze.
- **Pulmonaler Ejektionsklick:** Pulmonale Hypertonie, Pulmonalstenose (valvulär), Vorhofseptumdefekt, idiopathische Pulmonalisektasie. Punctum maximum im 3. ICR links parasternal.
- **Mesosystolischer Klick:** Mittel- bis spätsystolischer Extraton, pathognomonisch für einen Mitralklappenprolaps in den linken Vorhof.

Galopprhythmus

Dreier-Rhythmus (1. Herzton, 2. Herzton, Zusatzton), der nur bei höherer Herzschlagfrequenz wie ein Pferdegalopp imponiert. **Klinische Bedeutung** nicht von der Frequenz, sondern von der **Art** des **Dreier-Rhythmus** abhängig (Tab. 1.5).

Diastolische Extratöne

Öffnungstöne stenosierter AV-Klappen.

- **Mitralöffnungston (MÖT):** Frühdiastolischer Extraton bei Mitralstenose. Intervall zwischen Aortenton und MÖT (II-MÖT-Intervall) atemunabhängig. Punctum maximum 4. und 5. ICR von der Herzspitze zum Sternalrand.

Tabelle 1.5. Klinische Bedeutung des Galopprhythmus (Dreier-Rhythmus)

Art des Dreierrhythmus	Rhythmusmuster	Klinischer Hinweis
Systolischer Galopp	1. Herzton – mesosystolischer Klick – 2. Herzton	Mitralklappenprolaps
Präsystolischer **Galopp**	Vorhofton – 1. Herzton – 2. Herzton	Zeichen der erhöhten Vorhofbelastung (rechts oder links)
Protodiastolischer Galopp	1. Herzton – 2. Herzton – 3. Herzton	Zeichen der Herzinsuffizienz bei Mitralinsuffizienz und Hyperzirkulation kein Dekompensationszeichen
Summationsgalopp	Dreier-Rhythmus bei Tachykardien mit Zusammenfallen von 3. und 4. Herzton zu einem Summationston	Harmlos, wenn Dreierrhythmus nach Aufhören der Tachykardie verschwindet. Genauere Analyse erst bei normaler Frequenz des Herzschlages möglich.

- **Trikuspidalöffnungston (TÖT):** Bei Trikuspidalstenose. Wird während der Inspiration lauter. Das II-TÖT-Intervall nimmt inspiratorisch zu.

Systolische Geräusche

Austreibungsgeräusche: Entstehen durch Wirbelbildung an den Semilunarklappen bei:

- organischer Aorten- und Pulmonalstenose (Druckaustreibungsgeräusch: spindelförmiges Pressstrahlgeräusch).
- relativer Aorten- und Pulmonalstenose (Volumenaustreibungsgeräusch: leiser und weicher als organische Stenosegeräusche). **Vorkommen:** Begleitsystolikum bei Aorteninsuffizienz, Systolikum bei Vorhofseptumdefekt und Hyperzirkulation. **Ursache:** Das normal weite Ostium ist für ein vergrößertes Schlagvolumen relativ zu eng, daher Wirbel erzeugende Zunahme der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes.

Die Austreibungsgeräusche beginnen stets nach dem 1. Herzton, weil sie erst nach der Semilunarklappenöffnung einsetzen können.

Refluxgeräusche: Entstehen bei systolischem Reflux durch insuffiziente AV-Klappen und Ventrikelseptumdefekte. Charakteristika: sofort mit dem 1. Herzton einsetzend, bandförmig, holosystolisch (da der Druckgradient für den Reflux in der frühesten Systole entsteht und erst nach dem 2. Herzton verschwindet). **Vorkommen:** Mitral- und Trikuspidalinsuffizienz, Ventrikelseptumdefekt.

Diastolische Geräusche

Einströmgeräusche: Entstehen bei organischer oder relativer AV-Klappenstenose durch Wirbelbildung während der Kammerfüllung.

- **Organische Mitral- und Trikuspidalstenose:** Protodiastolisches, nach dem MÖT bzw. TÖT einsetzendes Decrescendogeräusch (Druckgradient nimmt schnell ab) und präsystolisches Crescendogeräusch (spätsystolischer Anstieg des Druckgradienten durch Vorhofkontraktion).
- **Relative Klappenstenose:** Protodiastolisches Trikuspidalströmungsgeräusch (Vorhofseptumdefekt, Hyperzirkulation) und protodiastolisches Mitralströmungsgeräusch (Mitralinsuffizienz). In beiden Fällen brüske Kammerfüllung aus volumenüberlasteten Vorhöfen durch die relativ zu enge AV-Klappe. Die protodiastolischen Einströmgeräusche sind vom 2. Herzton deutlich abgesetzt (Intervallgeräusche), mittel- bis tieffrequent, rau.

Refluxgeräusche: Entstehen bei **Aorten-** und **Pulmonalinsuffizienz** durch den diastolischen Reflux aus den großen Gefäßen in die Ventrikel. Charakteristika: frühdiastolisches oder Sofortgeräusch (da der Reflux beim 2. Herzton beginnt) von Decrescendocharakter (da der Druckgradient schnell absinkt), hochfrequent, oft leise.

Anastomosengeräusche

Entstehen an der Kommunikationsstelle zweier Gefäße mit unterschiedlichem Blutdruck. Die Geräuschintensität ist dem Druckgradienten und damit der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes an der Verbindungsstelle proportional. **Vorkommen:** Offener Ductus Botalli. **Charakteristika:** Kontinuierliche systolisch-diastolische Geräusche, die bis zum Ende der Systole anschwellen und in der Diastole abschwellen. Ein Druckgradient bleibt in der Diastole bestehen, daher die Bezeichnung als »Maschinengeräusch«.

Lautstärken-Skala der Herzgeräusche

Grad I: Sehr leise, nur bei großer Konzentration zu hören, kann beim ersten Aufsetzen des Stethoskops überhört werden.

Grad II: Leise, wird sofort gehört.

Grad III: Laut, jedoch ohne tastbares Schwirren.

Grad IV: Noch lauter, mit tastbarem Schwirren.

Grad V: Sehr laut, schon beim Aufsetzen der Stethoskopkante zu hören.

Grad VI: Sehr laut, auch nach Abheben des Stethoskops von der Brustwand zu hören (Distanzgeräusch).

1.8.3 Perkussion

Absolute Herzdämpfung: Kleiner Bezirk in der Mitte des Herzfeldes, der nicht von Lungengewebe überlagert ist. Dämpfung schon bei leiser Perkussion. Verschwindet bei ausgeprägtem Emphysem, das an Rechtsherzbelastung denken lässt.

Relative Herzdämpfung: Entspricht annähernd der Herzform und Herzgröße. Die Perkussionsfigur reicht aber nur zur groben Orientierung aus.

1.8.4 Palpation

Aortenareal: Schwirren bei Aortenstenose, Pulsationen bei Dilatation der Aorta ascendens.

Pulmonalareal: Schwirren bei Pulmonalstenose, Schnappen bei pulmonaler Hypertonie (durch Klappenschluss), verstärkte Pulsationen bei hoher Durchflussrate (Vorhofseptumdefekt).

Linke Parasternalregion: Abnorme Pulsationen bei Vergrößerung bzw. Hypertrophie des rechten Ventrikels (bei Druckbelastung »hebend«, bei Volumenbelastung »schleudernd«). Spätsystolisches Schleudern bei Mitralinsuffizienz, Schwirren bei Ventrikelseptumdefekt (4. ICR).

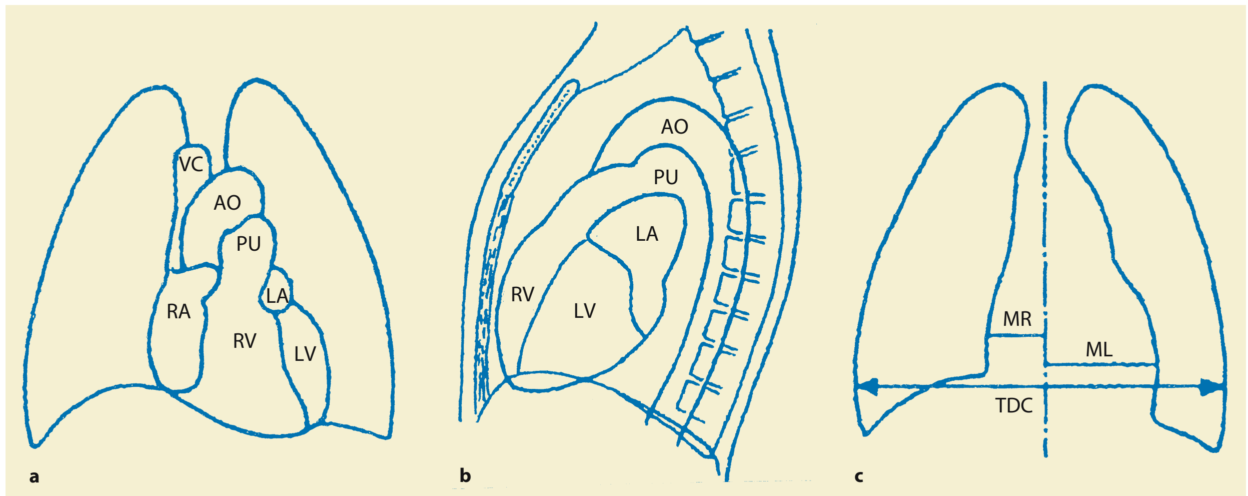


Abb. 1.35a–c. Herzsilhouette und Größenbestimmung des Herzens: **a** Herzprojektion im Sagitalbild (posterior-anteriorer Strahlengang), **b** Herzprojektion im Linksseitenbild (dextro-sinistraler Strahlengang), **c** Schema zur Größenbestimmung des Herzens (VC = V. cava superior, RA = rechtes Atrium, RV = rechter Ventrikel, PU = Pulmonalarterie, LA = linkes Atrium, LV = linker Ventrikel, AO = Aorta, MR = Medianabstand rechts, ML = Medianabstand links, TDC = Transversaldurchmesser des Thorax)

Epigastrium: Pulsationen bei Dilatation und Hypertrophie des rechten Ventrikels, besonders in Kombination mit Zwerchfelltiefstand infolge Emphysems.

Spitzenregion: Systolisches Schwirren bei Mitralinsuffizienz. Diastolisches Schwirren bei Mitralstenose. Hebender Spitzenstoß bei Aortenstenose und Hypertonie, schleudernder Spitzenstoß von größerer Flächenausdehnung bei Aorteninsuffizienz und Mitralinsuffizienz.

1.8.5 Röntgenuntersuchung

Thoraxaufnahme in **2 Ebenen,** Herzfernaufnahme (2 m) zur Größenbestimmung. Mit dieser Standarduntersuchung werden Form- und Größenänderungen erfaßt. Zur Analyse des Röntgenbildes muss man die Anatomie der Herzsilhouette kennen (Abb. 1.35a u. b).

Größenbestimmung: Der **Transversaldurchmesser des Herzens** setzt sich aus dem größten Medianabstand links (ML) und dem größten Medianabstand rechts (MR) zusammen. Er wird zum Transversaldurchmesser des Thorax (TDC) in Beziehung gesetzt. Normalerweise ist der Transversaldurchmesser des Herzens nicht größer als der halbe Transversaldurchmesser des Thorax (Abb. 1.35c).

1.8.6 Elektrokardiographie

Entstehung des EKG

Im Ruhezustand sind die Herzmuskelfasern außen positiv, innen negativ elektrisch geladen (Abb. 1.36). Das Ruhepotenzial der Fasermembran entsteht durch die Auswärtsdiffusion von Kaliumionen, deren Konzentration innen 30-mal höher ist als außen. Dieser Konzentrationsgradient bleibt bestehen, da die Membran für die Anionen des Faserinnern (organisch gebundene Phosphat- und Sulfatgruppen, Proteinanionen) undurchlässig ist. Die zurückgehaltenen Anionen erzeugen an der Innenseite ein negatives elektrisches Potenzial, das so lange steigt, bis im Gleichgewichtszustand ebenso viele Kaliumionen nach außen diffundieren wie durch die Anziehungskraft der Anionen (Elektrodiffusion) nach innen zurückgeholt werden. Das ist bei dem Wert des Ruhepotenzials von -90 mV der Fall. Die Konzentration der Natriumionen ist außen 10fach höher als innen. Dieser Konzentrationsgradient kann sich nicht ausgleichen, weil die ruhende Faser für frei diffundierende Natriumionen praktisch undurchlässig ist. Erzeugt und aufrecht erhalten werden die in entgegengesetzter Richtung verlaufenden Konzentrationgradienten von Natrium- und Kaliumionen durch die »Natrium-Kalium-Pumpe« der Zellmembran (Mg^{++}-abhängige Na^+/K^+-ATPase). Sie befördert unter Energieverbrauch für 3 Natriumionen nach außen 2 Kaliumionen nach innen, entfernt also positive Ladung aus dem Zellinnern.

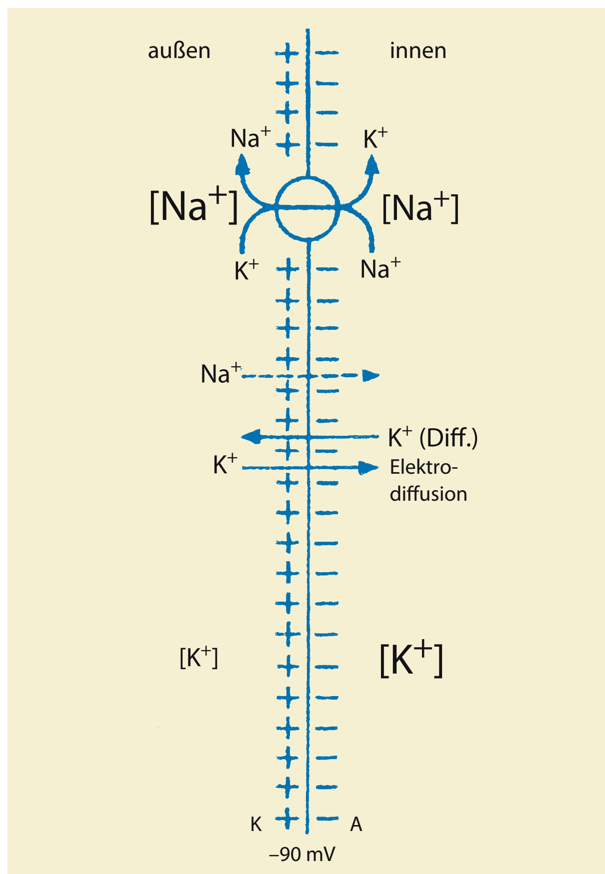


Abb. 1.36. Ruhepotenzial der Herzmuskelfaser

Aktionspotenzial der Herzmuskelfaser

Bei der Erregung kehren sich die Permeabilitätseigenschaften der Fasermembran für kurze Zeit um: Die Na^+-Permeabilität erhöht sich, die K^+-Permeabilität nimmt ab. Folge: Einwärtsdiffusion von Natriumionen, die auf der Innenseite nach Neutralisierung des Anionenüberschusses einen Überschuss positiver Ladung erzeugen, während die Außenseite elektronegativ wird. Diese Phase der Umkehr des Ruhepotenzials nennt man **Depolarisation** (Abb. 1.37).

Die Ladungsumkehr an der zuerst erregten Stelle bewirkt die Depolarisation der unmittelbar benachbarten Membranbezirke, so dass sich die Erregung schnell über die ganze Faser ausbreitet (Abb. 1.38). Im Zustand der totalen Depolarisation ist die Herzmuskelfaser voll erregt. Jetzt erfolgt wegen der Ladungsumkehr im Innern die Freisetzung von Calciumionen aus dem sarkoplasmatischen Retikulum, die durch Bindung an Troponin C die Kontraktion der Muskelfibrillen in Gang setzen. Der Relaxation der Muskelfibrillen geht die **Repolarisation** der Fasermembran voraus. Sofort nach der Depolarisation wird die Membran für Natriumionen wieder undurchlässig, der Na^+-Influx hört schlagartig auf. Die Kaliumpermeabilität und der Kaliumefflux nehmen nur langsam zu, so dass die Membran noch einige Zeit außen negativ und innen positiv geladen bleibt (Stadium der langsamen Repolarisation, entspricht dem Stadium der Vollerregung am ganzen Herzen). Dann folgt eine rasche Zunahme der Kaliumpermeabilität mit entsprechender Zunahme des Kaliumefflux, der das Ruhepotenzial wiederherstellt. Während der langsamen Phase der Repolarisation findet ein Ca^{++}-Influx statt, der zur Verzögerung der Repolarisation beiträgt.

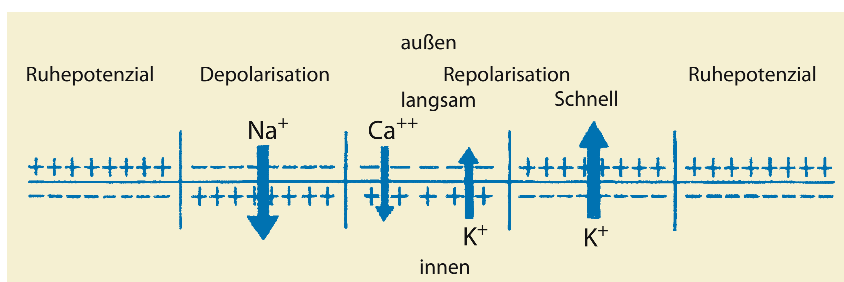
> **Depolarisation, langsame und schnelle Phase der Repolarisation ergeben zusammen das Aktionspotenzial.**

In Abb. 1.38 ist die Aufzeichnung des Aktionspotenzials der Einzelfaser dargestellt. Während der Erregungsausbreitung wird jede Einzelfaser an ihrer Außenfläche zu einem elektrischen Dipol: Negativer Pol auf der schon erregten, positiver Pol auf der noch unerregten Seite. Dieser Dipol stellt eine elektrische Spannungsquelle dar, die über 2 außen anliegende Elektroden mit einem Voltmeter gemessen werden kann. Ein positiver Ausschlag resultiert, wenn die Polung des Faserdipols mit der des Messgerätes übereinstimmt, ein negativer Ausschlag bei entgegengesetzter Polungsrichtung. Am Ende der Depolarisationsphase ist die gesamte Außenfläche negativ geladen und der Dipol verschwunden. Das Messgerät zeigt auf Null. In der Repolarisationsphase entsteht ein Faserdipol in umgekehrter Richtung mit negativem Ausschlag am Messgerät. (Im Experiment an der Einzelfaser beginnt die Repolarisation an der zuerst depolarisierten Stelle).

Aktionspotenzial des Herzens

Wie die Einzelfaser wird das ganze Herz während des Erregungsablaufes zu einem Dipol, der allerdings aus zahlreichen Einzel-

Abb. 1.37. Ionenströme während des Aktionspotenzials (Depolarisation und Repolarisation) der Herzmuskelfaser



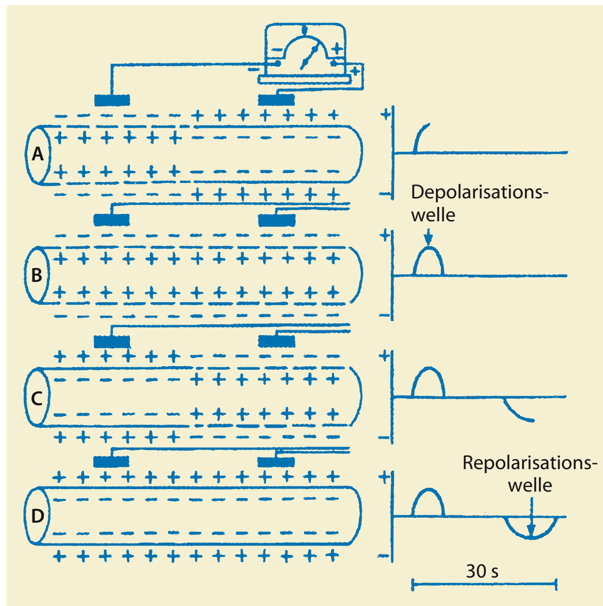


Abb. 1.38. Aktionspotenzial der Einzelfaser (nach Guyton): A = Depolarisationsphase, B = Zustand der Vollerregung (totale Depolarisation), C = Repolarisationsphase, D = Ruhepotenzial (totale Repolarisation)

dipolen zusammengesetzt ist. Seine Richtung und Größe ändern sich fortlaufend. In der Elektrokardiographie wird der Dipol als Vektor – in der Form eines Pfeiles – dargestellt. Es entsprechen: die Pfeilspitze dem positiven, das Pfeilende dem negativen Pol des Dipols, die Pfeilrichtung der Dipolachse und die Pfeillänge der Größe der Potenzialdifferenz des Dipols (Abb. 1.39).

Die Erregung der Kammern beginnt auf der linken Seite des Septums, erfasst dann die subendokardialen Kammerabschnitte und dringt von dort zur Außenseite des Herzens vor. Die Abb. 1.39a–d zeigt einige der nacheinander entstehenden Summationsvektoren, auch Momentanvektoren genannt, weil sie nur für einen Augenblick das elektrische Spannungsfeld des Herzens repräsentieren. Der größte Momentanvektor ist erreicht, wenn etwa die Hälfte des Kammermyokards erregt ist und negative und positive Ladungen einander die Waage halten. Er wird als elektrische Herzachse bezeichnet und zeigt die Hauptausbreitungsrichtung der Erregung an. Im Stadium der Vollerregung fehlen Potenzialdifferenz und Vektor. Es folgt die Erregungsrückbildung (Repolarisation), die von der Spitze zur Basis verläuft, so dass die Hauptvektoren von Depolarisation und Repolarisation die gleiche Richtung haben.

EKG-Ableitungen

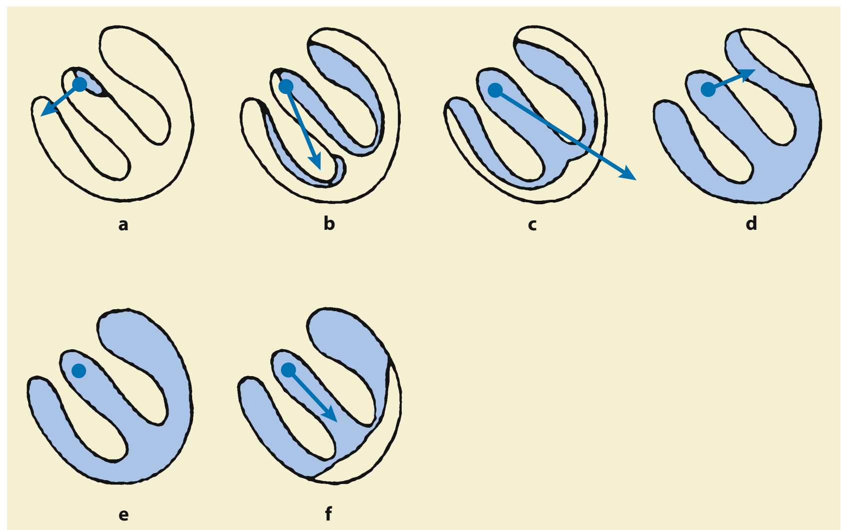
Frontalebene

Die Ableitungselektroden werden am linken Arm, am rechten Arm und am linken Bein angelegt. Die Ableitungsachsen entsprechen den Seiten des gleichseitigen Einthoven-Dreiecks mit dem Herzen im Mittelpunkt (Abb. 1.40). An den Ecken dieses Dreiecks kommen die genannten Extremitäten mit dem elektrischen Spannungsfeld des Herzens in Berührung. Die **Polung** der **Ableitungen** ist aus der Abbildung ersichtlich:

- **Ableitung I:** rechter Arm → linker Arm
- **Ableitung II:** rechter Arm → linkes Bein
- **Ableitung III:** linker Arm → linkes Bein.

Jede Ableitung erfasst von einem Momentanvektor des Herzens nur den Teil, der sich senkrecht auf die Ableitungsachse projiziert (Abb. 1.40a). Für die Projektion ist allein der Winkel zwischen

Abb. 1.39a–f. Vektorielle Darstellung des Erregungsablaufes am Herzen (schraffierte Zonen elektronegativ): **a–d** Momentanvektoren der Depolarisation, **e** Stadium der Vollerregung (totale Depolarisation), **f** Momentanvektor der Repolarisation



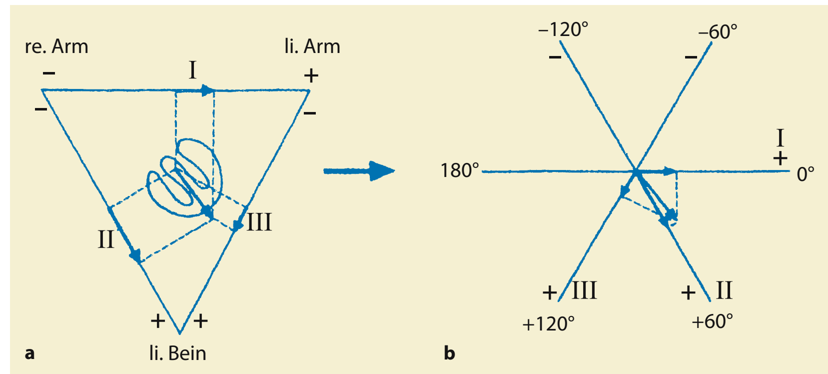


Abb. 1.40a, b. EKG-Ableitung in der Frontalebene: **a** Einthoven-Dreieck, **b** Axiales System der Standardableitungen

Momentanvektor und Ableitungsachse maßgebend. Er ändert sich nicht, wenn man die Ableitungsachsen ohne Richtungsänderung bis zum Mittelpunkt des Dreiecks verschiebt (Abb. 1.40b). Durch diese Umzeichnung erhält man eine axiale Anordnung der Ableitungen, in der jede Ableitung durch ihren Winkel mit der Horizontalachse gekennzeichnet ist.

Aus der Abb. 1.40b geht hervor, dass die Winkel oberhalb der Horizontalen im Gegenuhrzeigersinn von 0–180° gemessen werden und ein negatives Vorzeichen erhalten. Unterhalb der Horizontalen erfolgt die Winkelmessung im Uhrzeigersinn von 0–180° mit positivem Vorzeichen. Zeigt der projizierte Vektor auf den positiven Pol der Ableitungsachse gibt es im EKG einen nach oben gerichteten (positiven) Ausschlag, zeigt er zum negativen Pol, ist der Ausschlag im EKG nach unten gerichtet (negativ).

Die **bipolaren Einthoven-Ableitungen der Extremitäten** werden durch die **unipolaren Extremitätenableitungen nach Goldberger** zu einem hexaxialen System erweitert. Bei den Goldberger-Ableitungen wird jeweils eine Extremität mit dem positiven Pol des Gerätes verbunden, während man die beiden anderen an den negativen Pol anschließt. Daraus ergeben sich Ableitungsachsen, die durch die Ecken und den Mittelpunkt des Einthoven-Dreiecks verlaufen und im hexaxialen System den Winkel zwischen 2 Standardableitungen teilen. Die **Goldberger-Ableitungen** haben folgende Bezeichnungen:

- **aVL:** unipolare positive Elektrode am linken Arm
- **aVR:** unipolare positive Elektrode am rechten Arm
- **aVF:** unipolare positive Elektrode am linken Fuß.

Das EKG-Bild der Goldbergerableitungen fügt sich hinsichtlich Höhe und Richtung der Ausschläge zwischen die Bilder der benachbarten Standardableitungen ein, mit Ausnahme von aVR, die in umgekehrter Richtung gepolt ist. Nach Umpolung zu -aVR, die in vielen EKG-Geräten möglich ist, ergibt sich ein Übergangsbild zwischen dem Bild von Ableitung I und II.

Horizontalebene

Der Erregungsablauf in der Horizontalebene wird durch die Brustwandableitungen (nach Wilson) erfasst. Die präkordiale

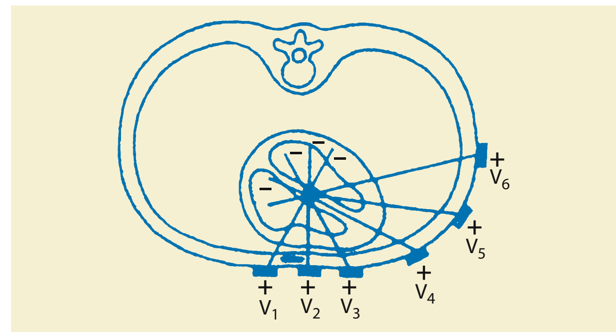


Abb. 1.41. Ableitungsachsen des Brustwand-EKG

Tastelektrode (positiver Pol) wird an der Brustwand in den Positionen V_1, V_2, V_3, V_4, V_5 und V_6 angelegt (Abb. 1.41). Die Gegenelektrode (Wilson-Zentral- oder Sammelelektrode) liegt im Schnittpunkt der Ableitungsachsen und wird durch Zusammenschluss der 3 Extremitätenableitungen über hochohmige Widerstände erhalten. Die EKG-Kurve zeigt einen positiven Ausschlag, wenn der auf die Ableitungsachse projizierte Vektor in Richtung auf die Tastelektrode verläuft, einen negativen Ausschlag bei umgekehrter Verlaufsrichtung.

Grundform des Elektrokardiogramm

Das Kurvenbild des normalen Erregungsablaufes ist in Abb. 1.42 dargestellt.

Vorhofteil:

- **P-Zacke:** Depolarisationsphase beider Vorhöfe (Erregungsausbreitung). Der vordere Anteil ist dem rechten, der hintere dem linken zuzuordnen. Doppelgipfligkeit kommt vor. Die Repolarisation der Vorhöfe ist im EKG nicht sichtbar. Dauer bis 0,1 s.
- **PQ-Strecke:** Überleitungszeit vom Vorhof zur Kammer. Genauer: Zeit vom Beginn der Vorhoferregung bis zum Beginn der Kammererregung. Umfasst Überleitung vom Sinus-

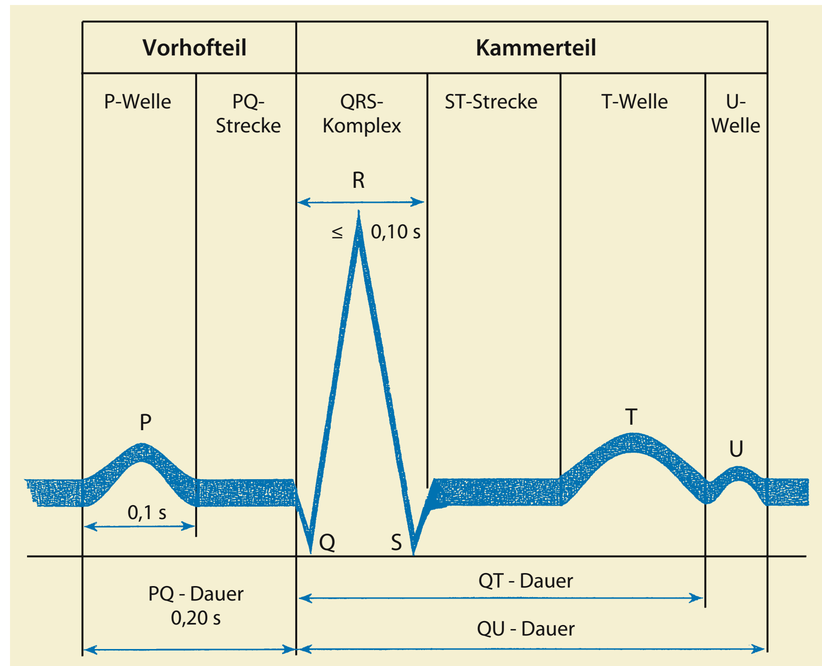


Abb. 1.42. Grundform des EKG

knoten zum AV-Knoten, vom AV-Knoten zum His-Bündel und von dort über beide Schenkel zu den Aufzweigungen der Purkinje-Fasern im Myokard. Dauer 0,12–0,20 s.

Kammerteil:

- **QRS-Komplex:** Depolarisationsphase der Kammern (Erregungsausbreitung). Dauert vom Beginn der Kammererregung bis zur Vollerregung beider Kammern. Normalwert bis 0,10.
- **ST-Strecke:** Stadium der Vollerregung (genauer: Stadium der langsamen Repolarisation mit negativer Ladung an der Oberfläche der Muskelfasern). Verläuft normalerweise in der isoelektrischen Linie.
- **T-Zacke:** Phase der schnellen Repolarisation (Erregungsrückbildung), Nachschwankung.
- **Kammerendteil:** ST-T Abschnitt, gesamte Repolarisationsphase.
- **QT-Strecke:** Entspricht der Gesamtdauer der Kammererregung (Depolarisation + Repolarisation). Normalwert stark frequenzabhängig (Normbereich für jede Frequenz aus Tabellen und Nomogrammen abzulesen).
- **U-Zacke:** Nachpotenzial (flach, häufig nicht erkennbar), das sich an die vollständige Repolarisation der Kammern anschließt und bereits in die Diastole fällt. Entstehung nicht sicher geklärt.

Lagetypen des EKG

Das Kurvenbild in den Extremitätenableitungen des EKG (Frontalebene) hängt von dem Winkel (α) ab, den die elektrische Herzachse mit der Horizontalen bildet. Die elektrische Herzachse liegt in der Hauptausbreitungsrichtung der Kammererregung (größter in die Frontalebene projizierter Momentanvektor der Erregungsausbreitung) und entspricht (mit Ausnahme der überdrehten Lagetypen) etwa der Frontalprojektion der anatomischen Herzachse. Die Konstruktion der mittleren elektrischen Herzachse ist aus Abb. 1.43 ersichtlich. In 2 Extremitätenableitungen werden vom Hauptausschlag der QRS-Gruppe die entgegengesetzten Ausschläge abgezogen. Dann trägt man die erhaltenen Partialvektoren auf der entsprechenden Ableitungsachse ab und errichtet an der Vektorspitze die Senkrechte. Die Verbindung vom Schnittpunkt der Senkrechten zum Nullpunkt ergibt die elektrische Herzachse.

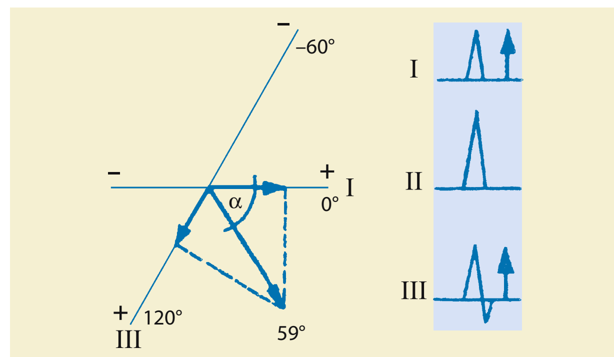
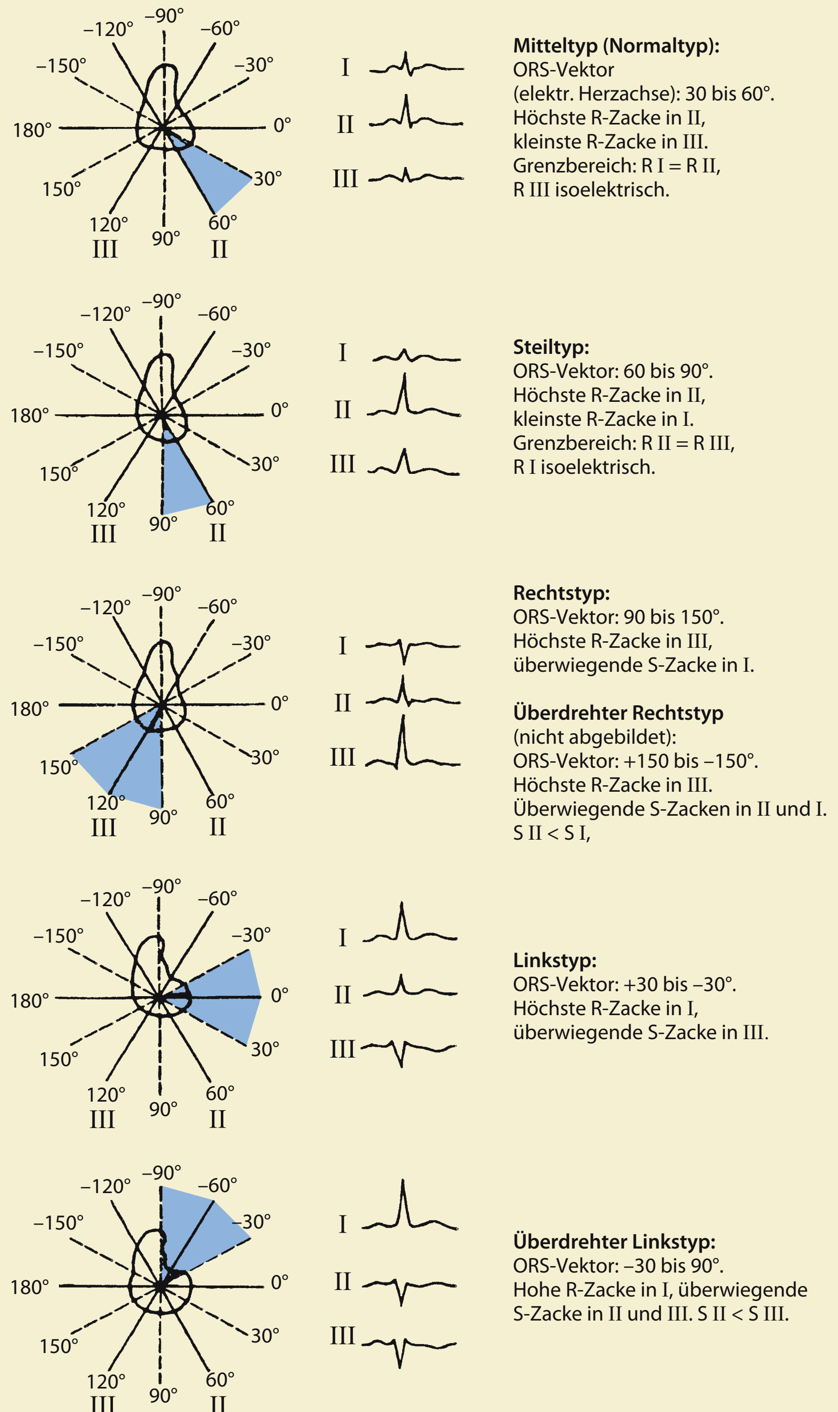


Abb. 1.43. Konstruktion der elektrischen Herzachse (aus Ableitung I und III: Winkel α 59°)

Abb. 1.44. Lagetypen des EKG (Extremitätenableitungen)



Die verschiedenen Lagetypen sind in Abb. 1.44 zusammengestellt. Im Kindes- und Jugendalter überwiegt der Steiltyp, in den mittleren Jahren der Mittellagetyp, jenseits des 50. Lebensjahres der Linkstyp. Die T-Zacke ist im allgemeinen der Kammeranfangsschwankung gleichgerichtet (konkordant). Ausnahmen: In Ableitung I beim Rechtstyp, in Ableitung III beim Mitteltyp gelegentlich negativ.

Normales Brustwand-EKG

Das normale Brustwand-EKG hat bei allen Lagetypen des Extremitäten-EKG annähernd das gleiche Kurvenbild (Abb. 1.45). Die Höhe der R-Zacken ist der unter den Ableitungsstellen vorhandenen Muskelmasse des Herzens proportional. Die Größe der R-Zacke nimmt von V_1 bis V_5 (manchmal nur bis V_4) zu, in V_6 ab. Die Ableitungspunkte V_1 und V_2 liegen über dem relativ muskelschwachen rechten Ventrikel, V_3 im Grenzbereich, V_4 an der Herzspitze, V_5 und V_6 an der Seitenwand des linken Ventrikels. Mit den hohen R-Zacken in den linkspräkordialen Ableitungen (V_4–V_6) korrespondieren tiefe S-Zacken in den rechtspräkordialen Ableitungen (V_1 und V_2), da der auf die seitlichen Ableitungen gerichtete positive Momentanvektor in den Ableitungen V_1 und V_2 in negativer Richtung (von der Brustwand weg) verläuft. Als Übergangszone bezeichnet man den Bereich des Überganges von dominierender S-Zacke zur dominierender R-Zacke (in Abb. 1.45 zwischen V_1 und V_2). Bei Hypertrophie der rechten Kammer verschiebt sich die Übergangszone nach links (→ V_4), bei Hypertrophie der linken Kammer nach rechts (→ V_1, V_2).

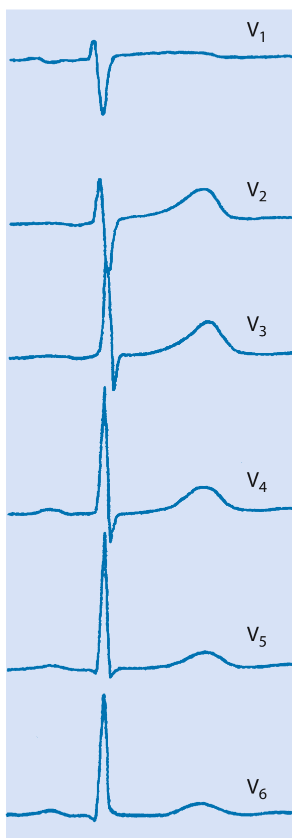


Abb. 1.45. Normales Brustwand-EKG

EKG bei Hypertrophie der Vorhöfe

Das EKG bei Vorhofhypertrophie ist in Abb. 1.46. dargestellt:

- **P-dextrokardiale oder -pulmonale:** Zeichen der Überlastung des rechten Vorhofes (Cor-pulmonale, Trikuspidalvitien, kongenitale Vitien mit Rechtsherzüberlastung). Es überwiegt der stärker nach rechts gedrehte Hauptvektor des rechten Vorhofes. Der Summationsvektor (elektrische Achse) der Vorhoferregung wird dadurch steiltypisch: P_I flach, P_{II} und P_{III} abnorm hoch, aber nicht über 0,10 s verbreitert, spitz und eingipfelig; in V_I Anfangsteil deutlich positiv und zugespitzt (Abb. 1.46b).
- **P-sinistrokardiale oder mitrale:** Zeichen der Überlastung des linken Vorhofes (Mitralvitien, auch schwere Hypertonie und Aortenvitien). Es überwiegt der nach links gerichtete Vektor des linken Vorhofes. Der Summationsvektor dreht nach links, das Vorhof-EKG wird in seinem hinteren Abschnitt linkstypisch; wegen Verlängerung der Erregungsausbreitung wird die P-Zacke breiter als 0,10 s. P_I und P_{II} sind gekerbt oder doppelgipfelig, P_{III} ist biphasisch. P in V_1 deutlich biphasisch mit breitem negativem hinteren Abschnitt (Abb. 1.46c).
- **P-kardiale:** Zeichen der Überlastung beider Vorhöfe (Vorhofseptumdefekt, rechts dekompensierte Mitral- und Aortenvitien). P-Zacke im vorderen Abschnitt rechtstypisch (in II und III und V_1 deutlich positiv) im hinteren Abschnitt linkstypisch (in III und V_1 negativ). In allen Ableitungen breiter als 0,10 s (Abb. 1.46d).

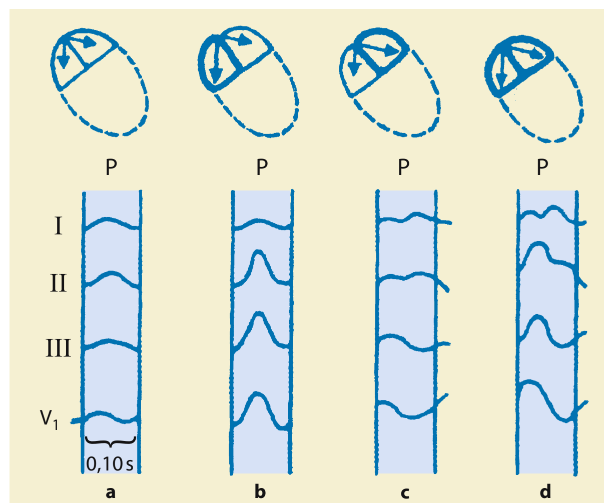


Abb. 1.46a–d. Vorhof-EKG: **a** normal, **b** P-destrokardiale, **c** P-sinsitrokardiale, **d** P-kardiale

Anmerkung: Die P-Zacke unterliegt starken Einflüssen des vegetativen Nervensystems:

- **Vagus-P:** linkstypisch, flaches P in I und II, negatives P in III
- **Sympathikus-P:** rechtstypisch, großes spitzes P in II und III, flaches P in I; tritt unter Belastung auf.

Vagus- und Sympathikus-P sind reversibel und nicht pathologisch.

EKG bei Hypertrophie der Kammern

Man unterscheidet:

- **konzentrische Widerstandshypertrophie** durch überwiegende Faserverdickung (z.B. Aortenstenose, Hypertonie)
- **exzentrische Volumenhypertrophie** durch überwiegende Faserverlängerung (z.B. Aorteninsuffizienz, Vorhofseptumdefekt).

Die Diagnose der Hypertrophie wird aus dem Brustwand-EKG gestellt: Größenzunahme der R-Zacke über dem hypertrophierten Ventrikel, Vertiefung der korrespondierenden S-Zacke auf der Gegenseite.

Besonderheiten:

- **Widerstandshypertrophie:** Depolarisation normal (QRS unter 0,10 s), Repolarisation wegen systolischer Kompression der Kammerwand durch den erhöhten Innendruck verlangsamt (mit dem Schweregrad zunehmende Diskordanz des Kammerendteils zur Kammeranfangsschwankung).
- **Volumenhypertrophie:** Depolarisation wegen verzögerter Erregungsausbreitung im dilatierten Ventrikel verlangsamt (QRS-Verbreitung auf 0,11–0,12 s), Repolarisation normal (Konkordanz von Kammeranfangsschwankung und Kammerendteil). Erst in fortgeschrittenen Stadien Diskordanz des Kammerendteils.

Rechtshypertrophie

Steil- oder Rechtstyp im Extremitäten-EKG. Überhöhtes R in V_1, tiefes S in V_5 (Abb. 1.47). **Sokolow-Index:** $R(V_1)+S(V_5)$ >1,05 mV.

Zusätzliche Besonderheiten:

- **Widerstandhypertrophie:** QRS normal. In V_1–V_3 konvexe ST-Senkung und biphasisches oder negatives T; das gleiche in III (Abb. 1.47a).
- **Volumenhypertrophie:** QRS gering verbreitert. In V_1 zweite R-Zacke (R′-Zacke). Isoelektrisches oder flach positives T in III und V_1. Bei ausgeprägten Kammerendteilveränderungen spricht man von Rechtshypertrophie mit Rechtsschädigungszeichen (Abb. 1.47b).

Linkshypertrophie

Linkstyp im Extremitäten-EKG (nicht obligatorisch) mit großer QRS-Amplitude; Überhöhtes R in V_5 und V_6, tiefes S in V_1 und V_2 (Abb. 1.48). **Sokolow-Index:** S(V1)+(V5) >3,5 mV.

Zusätzliche Besonderheiten:

- **Widerstandshypertrophie:** QRS normal. In V_4–V_6 konvexe ST-Senkung und biphasisches oder negatives T, das gleiche in I. ST-Hebung und positives T in III (Abb. 1.48a).
- **Volumenhypertrophie:** QR-Zeit in V_5 und V_6 verlängert (0,055 s). T in V_5 und V_6 positiv. Bei ausgeprägten Kammerendteilveränderungen spricht man von Linkshypertrophie mit Linksschädigungszeichen (Abb. 1.48b).

Anmerkung: Bei gleichzeitiger Hypertrophie beider Ventrikel ist das EKG häufig stumm, da sich die Veränderungen gegenseitig kompensieren.

EKG bei Innenschichtschaden

Innenschichtschäden wirken sich nur auf den Kammerendteil des EKG (langsame und schnelle Repolarisationsphase) aus: Muldenförmige ST-Senkung, T-Abflachung oder negatives T. Ursache ist eine Erregungsabschwächung der Innenschicht, die im Stadium der Vollerregung (ST-Strecke) zu einer Potenzialdifferenz zwischen innen (geringe Elektronegativität) und außen (größere Elektronegativität) führt. Der ST-Vektor ist dem QRS-Vektor entgegengerichtet. **Genese:** Hypoxisch, toxisch, entzündlich.

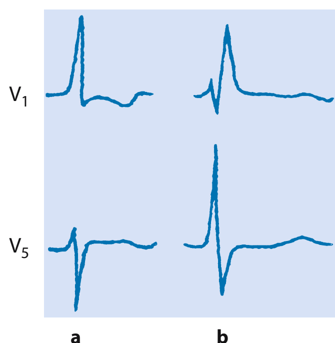


Abb. 1.47a, b. Kammer-EKG bei Rechtshypertrophie: **a** Widerstandshypertrophie, **b** Volumenhypertrophie

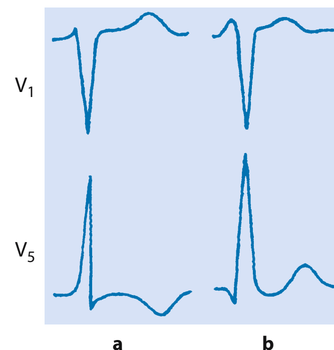


Abb. 1.48a,b. Kammer-EKG bei Linkshypertrophie: **a** Widerstandshypertrophie, **b** Volumenhypertrophie

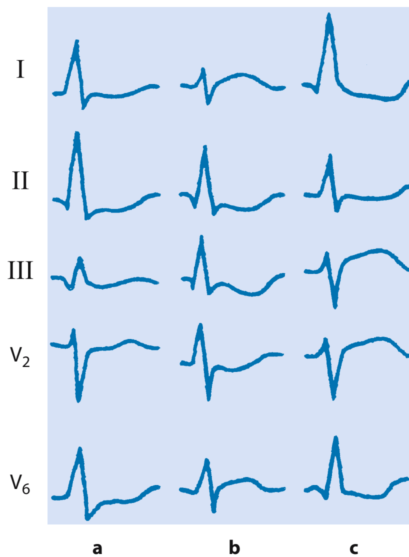


Abb. 1.49a–c. EKG bei Innenschichtschaden: **a** diffus, **b** rechtsventrikulär, **c** linksventrikulär

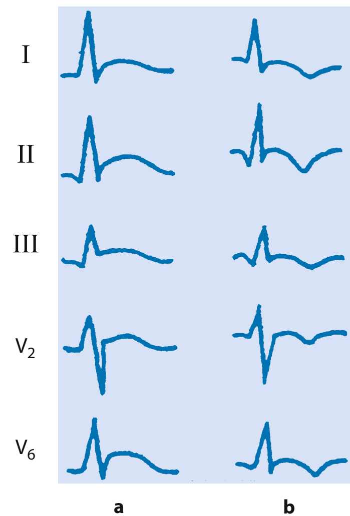


Abb. 1.50a, b. EKG bei Außenschichtschäden: **a** frisches Stadium, **b** Folgestadium

Diffuser Innenschichtschaden (beide Ventrikel): Muldenförmige ST-Senkung und T-Abflachung in allen Ableitungen (Abb. 1.49a).

Rechtsventrikulärer Innenschichtschaden: Muldenförmige ST-Senkung und T-Abflachung in II, III, V_2–V_4. Entgegengesetzte Veränderungen in I und V_6 (Abb. 1.49b).

Linksventrikulärer Innenschichtschaden: Muldenförmige ST-Senkung und T-Abflachung in I, II, V_5 und V_6. Entgegengesetzte Veränderungen in III und V_2 (Abb. 1.49c).

EKG bei Außenschichtschaden

Außenschichtschäden entstehen in der Regel diffus (Perikarditis).

Frisches Stadium: ST-T Hebung in allen Ableitungen. Erregungsabschwächung außen. ST-Vektor hat die gleiche Richtung wie der QRS-Vektor. Erregungsausbreitung (QRS-Komplex) normal (Abb. 1.50a).

Folgestadium: Bei isoelektrischer ST-Strecke terminal negatives T. Erregungsverlängerung der Außenschicht. Beginn der schnellen Repolarisationsphase innen, daher verläuft der T-Vektor zum QRS-Vektor entgegengesetzt (Abb. 1.50b).

EKG bei Elektrolytstörungen

Hypokaliämie

Bewirkt Erhöhung des Ruhepotenzials (Quotient $K_a : K_i$ steigt). Schnelle Depolarisation aber verlangsamte Repolarisation.

EKG (Abb. 1.51a): ST-Senkung, T-Abflachung unter zunehmender Vergrößerung der U-Welle, schließlich TU-Verschmelzungswelle. Deutlichste Ausprägung in V_5 und V_6. QRS normal. Ventrikuläre Extrasystolen.

Hyperkaliämie

Bewirkt Verkleinerung des Ruhepotenzials, Verlangsamung der Depolarisation, Beschleunigung der Repolarisation.

EKG (Abb. 1.51b): Zuerst Vergrößerung der T-Zacke (Zeltform), Schwund der U-Welle, dann erhöhter ST-Abgang, P-Abflachung, QRS-Verbreiterung, T-Negativität, PQ-Verlängerung (AV-Block).

Hypokalzämie

Verlängert das Stadium der Vollerregung (ST-Strecke) durch Verzögerung der langsamen Phase der Repolarisation.

EKG (Abb. 1.52) Verlängerung der QT-Dauer durch lange ST-Strecke mit normaler T-Zacke. Die mechanische Systole (Ende beim 2. Herzton) kann hinter der elektrischen zurückbleiben (Hegglin-Syndrom).

Hyperkalzämie

Verkürzt das Stadium der Vollerregung durch Beschleunigung der langsamen Phase der Repolarisation.

EKG (Abb. 1.52): ST und folglich auch QT verkürzt; die T-Zacke geht unmittelbar aus dem abfallenden Schenkel der R-Zacke hervor.

Belastungs-EKG (Ergometrie)

Methode: Registrierung der Extremitäten- und Brustwandableitungen des EKG unter dosierter, stufenweise gesteigerter körper-

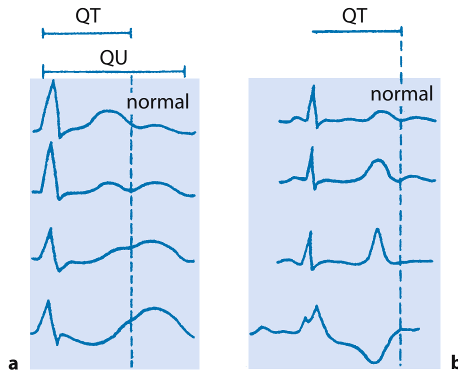


Abb. 1.51a, b. EKG bei Kaliumveränderungen (obere Kurve normal, darunter zunehmende Schweregrade): **a** Hypokaliämie, **b** Hyperkaliämie

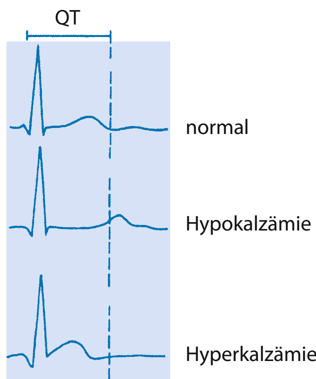


Abb. 1.52. EKG bei Hypo- und Hyperkalzämie

licher Belastung am Fahrradergometer (im Sitzen oder Liegen). Durchführung in Gegenwart des Arztes.

Diagnostische Bedeutung: Nachweis von myokardialen Ischämiereaktionen, belastungsinduzierten Rhythmusstörungen, inadäquaten Frequenzsteigerungen (Störungen der Sinusknotenfunktion) und einer Belastungshypertonie. Zugleich wird die kardiopulmonale Belastbarkeit (Trainingszustand) erfasst. Indizien der Koronarinsuffizienz (▶ dort).

Langzeit-EKG

Methode: EKG-Registrierung auf Band oder elektronischem Speicher über 24 Stunden, gewöhnlich unter Alltagsbelastungen mit Anfertigung eines Protokolls durch den Patienten.

Diagnostische Bedeutung: Nachweis intermittierender, insbesondere tachykarder Rhythmusstörungen als Erklärung für Schwindelanfälle und Herzsensationen. Erfassung von bedrohlichen ventrikulären Rhythmusstörungen. Effektivitätskontrolle jeder antiarrhythmischen Therapie. Erfassung intermittierender Bradyarrhythmien und Pausen zur Dokumentation vor Schrittmacherimplantation.

1.8.7 Invasive elektrophysiologische Untersuchungen

Methode: Einführung multipolarer Katheterelektroden in die Herzhöhlen auf venösem oder arteriellem Weg zur Registrierung der elektrischen Aktivität der Vorhöfe und Kammern.

Anwendung: Differenzierung atrioventrikulärer Leitungsstörungen (His-Bündel-EKG). Lokalisierung von Reentrykreisen und ektopischen Reizbildungsherden bei supraventrikulären und ventrikulären Tachyarrhythmien zur Vorbereitung der Ablationstherapie. Therapiekontrolle mittels Elektrostimulation.

1.8.8 Echokardiographie

Prinzip: Die Echokardiographie ist ein Verfahren zur Abbildung des Herzens und seiner Innenstrukturen durch reflektierten Ultraschall, mit dem auch Bewegungsabläufe an Herzklappen und Herzwand studiert werden können. Der zusätzliche Einsatz von Doppler- und Farbduplexfunktionen ermöglicht es, den Blutfluss im Herzen darzustellen und zu quantifizieren.

M-Mode-Echokardiographie

Methode: Der Schallkopf wird im 3. oder 4. Interkostalraum links parasternal aufgesetzt. Er sendet einen dünnen Ultraschallstrahl aus, mit dem sich die Längsschnittebene des Herzens in verschiedenen Richtungen ausloten lässt (Abb. 1.53a). Da sich das Herz ständig bewegt, tun es auch die in Lichtpunkte transformierten Echos, die in einem schmalen Bündel von seinen Grenzflächen zurückgeworfen werden. Am Bildschirm des Oszilloskops werden die Echos fortlaufend gegen die Zeit aufgezeichnet, so dass sie als Linien erscheinen, deren Abstände denen der Grenzfächen des Herzens entsprechen. Das so gewonnene M-Mode-Echokardiogramm (von motion) wird auf Papier ausgedruckt und erlaubt es, die Abstände der Grenzflächen während eines Herzzyklus mit hoher zeitlicher Auflösung zu messen. Zur Illustration sind in Abb. 1.53b die M-Mode-Bilder von den 4 in Abb. 1.53a eingezeichneten Schallstrahlpositionen wiedergegeben. Das mitlaufende EKG markiert die Herzzyklen (Ende der Diastole am Beginn von QRS).

Auswertung:

Gemessen werden folgende Standardparameter:

- enddiastolischer und endsystolischer Durchmesser des linken Ventrikels
- enddiastolischer Durchmesser des rechten Ventrikels
- endsystolische und enddiastolische Wanddicke der linksventrikulären Hinterwand und des interventrikulären Septums

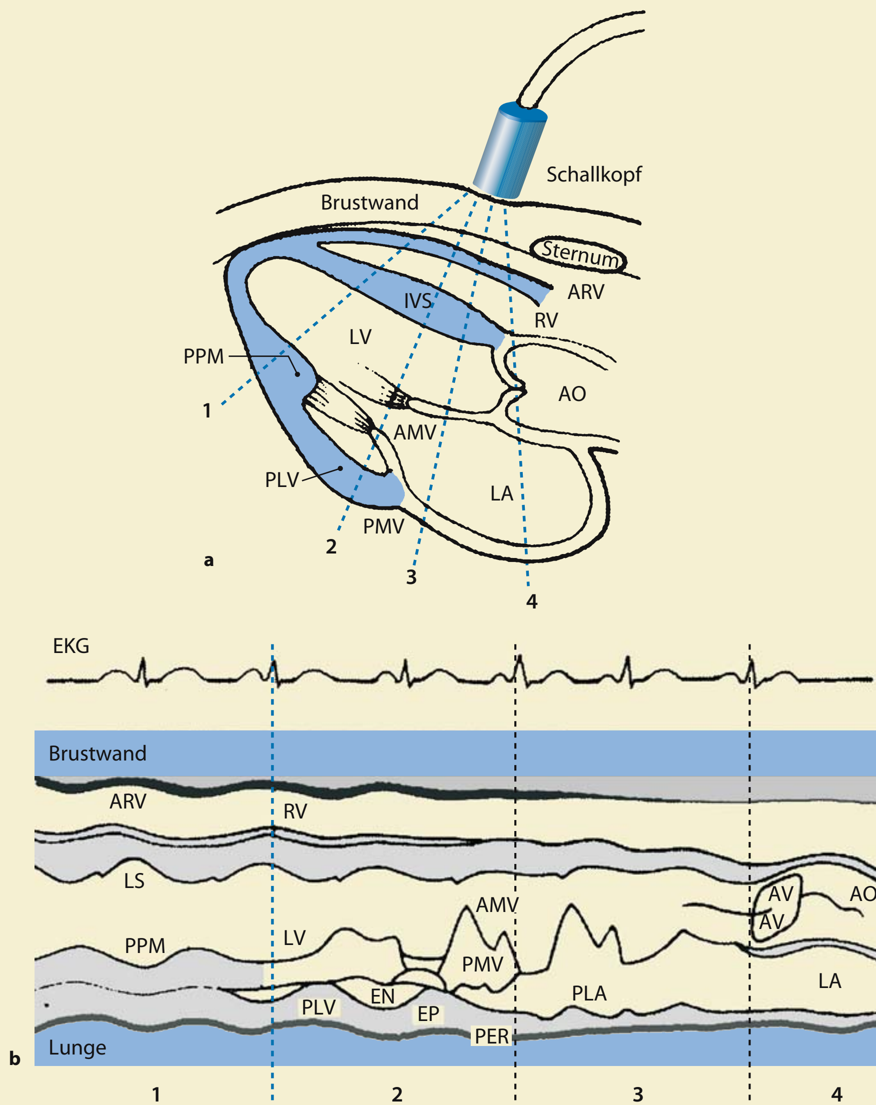


Abb. 1.53a, b. M-Mode-Echokardiogramm. **a** Schallstrahlrichtungen, **b** M-Mode-Bild.
In der spitzennahen Position (1) folgen aufeinander: Echos der Brustwand, Echos der Vorderwand des rechten Ventrikels (ARV), echofreie rechte Herzhöhle (RV), Echos der rechten (RS) und der linken Seite (LS) des interventrikulären Septum, echofreie linke Herzhöhle (LV), Echos des hinteren Papillarmuskels (PPM), der Hinterwand des linken Ventrikels (PLV), des Perikards (PER) und die intensiven Echos der Lunge. In der nächst höheren Position (2) kommen das Endokard (EN), die Sehnenfäden und das vordere (AMV) und hintere (PMV) Segel der Mitralklappe zur Darstellung. Die linke Herzhöhle hat hier ihren größten enddiastolischen Durchmesser. Weiter aufwärts, in Position (3), verschwindet das hintere Mitralsegel, während das vordere noch gut abgebildet ist. Hinten erscheint die Hinterwand des linken Vorhofes (PLA). In der höchsten Position (4) passiert der Schallstrahl die Aortenwurzel mit den Aortenklappen (AV) und der Vorder- und Hinterwand der Aorta (Ao). Die Aortenhinterwand fällt mit der Vorderwand des linken Vorhofes (LA) zusammen

- enddsystolischer Durchmesser des linken Vorhofs
- enddiastolischer Durchmesser der Aortenwurzel.

Berechnet werden:

- Fractional shorting (FS): Prozentuale Verkürzung des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers in der Systole
- linksventrikuläre (enddiastolische und endsystolische) Volumina zur Bestimmung der Ejektionsfraktion.

Qualitativ beurteilt werden:

- Mitralklappe
- Aortenklappe
- Kontraktilität von Septum und linksventrikulärer Hinterwand.

Zweidimensionale (2-D-)Echokardiographie

Methode: Mit dem B-Mode werden Schnittbilder des Herzens gewonnen.

Standardebenen (Abb. 1.54):

- Längsachsenebene (in der Längsachse des Herzens, senkrecht zur Körperoberfläche)
- Kurzachsenebene (senkrecht zur Längsachsenebene und zur Körperoberfläche)
- Vierkammerebene (parallel zur Körperoberfläche).

Schallkopfpositionen (Abb. 1.55) und Schnittbilder (Abb. 1.56):

- links parasternal in der Längsachse zur Abbildung der Längsschnittebene (Abb. 1.56a)
- links parasternal um 90° im Uhrzeigersinn in die kurze Achse gedreht für die Abbildung der Aortenklappenebene (Abb. 1.56b)
- apikal oder subkostal für den 4-Kammerblick (Abb. 1.56c).

Einen Zweikammerblick mit der linksventrikulären Ausflussbahn (sog. Dreikammerblick) erhält man von apikal durch Drehung des Schallkopfs um 90° im Gegenuhrzeigersinn. Durch Schwenken des Schallkopfs in der Kurzachsenebene können Mitralklappenebene, Papillarmuskelebene und Apexebene dargestellt werden, mit einem suprasternal aufgesetzten Schallkopf Aorta und A. pulmonalis in 2 Ebenen.

Die Abb. 1.57 zeigt 4 Originalbilder von der 2-D-Echokardiographie eines Herzgesunden.

Auswertung:

Zu messen bzw. zu beurteilen sind:

- **Dimensionen:** Form, Größe und Volumina der Herzhöhlen (Ejektionsfraktion), Wanddicke der Kammern, Echogenität des Endokards.
- **Funktionen:** Globale und regionale Kontraktilität, Akinesie, Dyskinesie.
- **Strukturveränderungen:** Intrakardiale Thromben und Tumoren, Perikardergüsse, Zysten, Veränderungen der Morphologie und Beweglichkeit der Herzklappen.

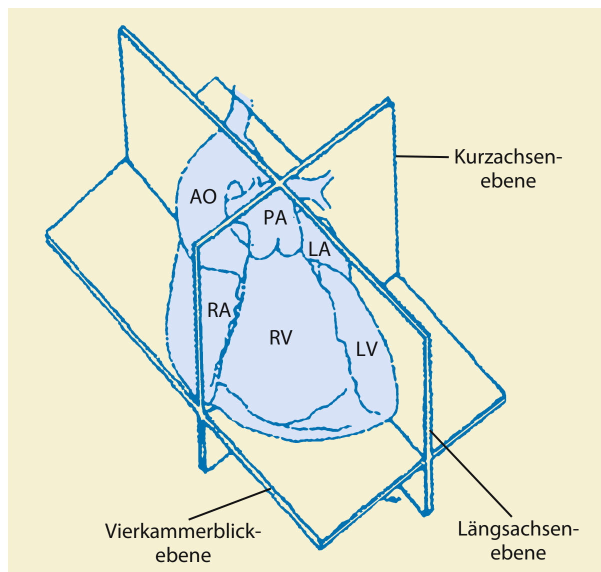


Abb. 1.54. 2-D-Ebenen (AO = Aorta, PA = Pulmonalarterie, RA/LA = rechtes/linkes Atrium, RV/LV = rechter/linker Ventrikel)

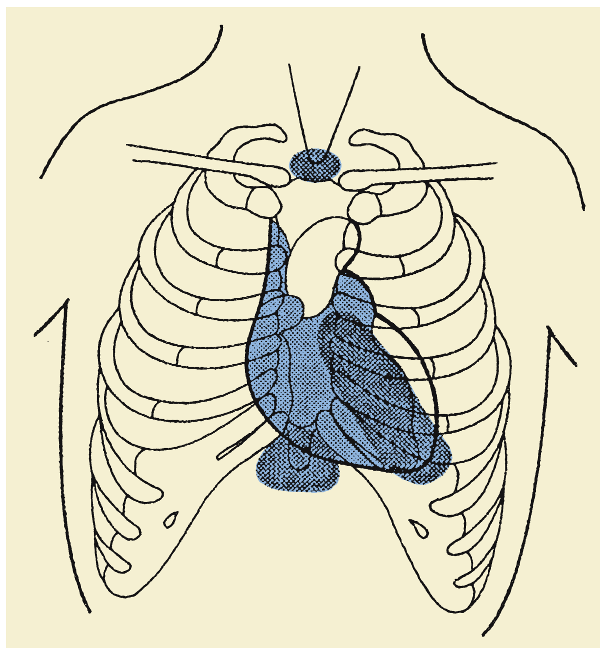


Abb. 1.55. Schallkopfpositionen bei der 2-D-Echokardiographie

Dreidimensionale (3-D-)Echokardiographie

Methode: Die Technik befindet sich noch in der Entwicklung. Nach zwei Prinzipien werden dreidimensionale Daten gesammelt. Bei einem Vorgehen wird zunächst eine Serie von zwei-

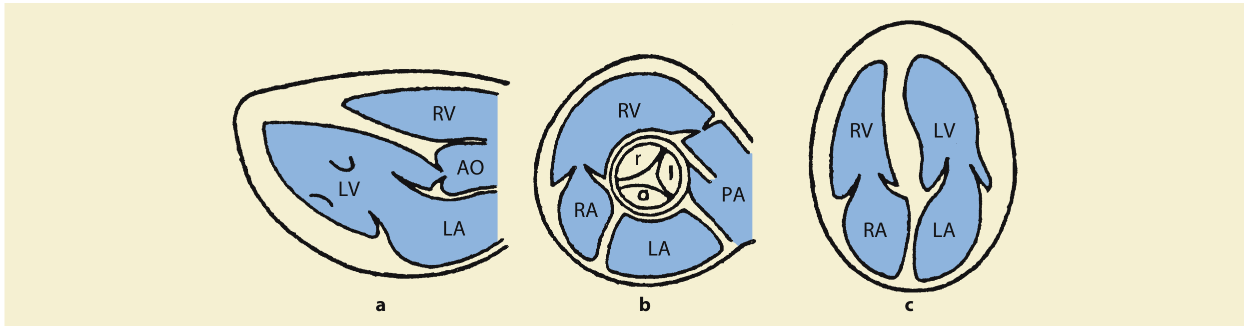


Abb. 1.56a–c. Schnittbilder: **a** Längsschnittebene, **b** Aortenklappenebene, **c** 4-Kammerblick (LV/RV = linker/rechter Ventrikel, LA/RA = linker/rechter Vorhof, PA = Pulmonalarterie, r = rechtskoronare Aortenklappentasche. l = linkskoronare Aortenklappentasche, a = akoronare Aortenklappentasche)

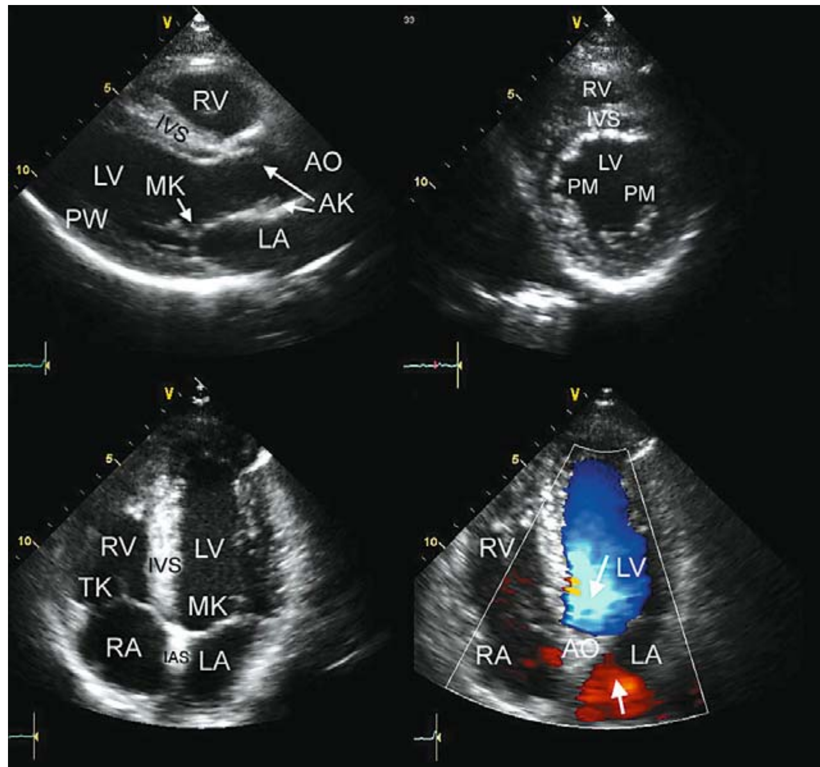


Abb. 1.57. Transthorakale Echokardiographie eines Herzgesunden.
Oben: links: parasternaler Längsachsenschnitt; **rechts:** parasternaler Querachsenschnitt in Höhe der Papillarmuskeln.
Unten: links: apikaler 4-Kammerblick; **rechts:** apikaler 4-Kammerblick mit Farbdoppler (rot: Blutfluss zum Schallkopf hin, blau: Blutfluss vom Schallkopf weg).
(LV/RV = linker/rechter Ventrikel, LA/RA = linker/rechter Vorhof, IVS = interventrikuläres Septum, IAS = interatriales Septum, PW = Posterolateralwand, AO = Aorta, AK = Aortenklappe, MK = Mitralklappe, PM = Papillarmuskel)

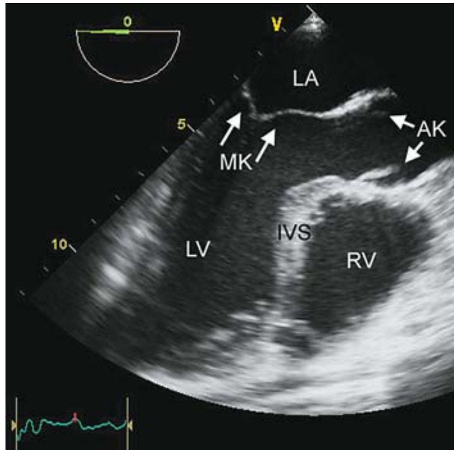


Abb. 1.58. Transösophageale Echokardiographie eines Herzgesunden (LA = linkes Atrium, LV/RV = linker/rechter Ventrikel, MK = Mitralklappe, AK = Aortenklappe)

dimensionalen Bildern gesammelt, deren räumliche Position bekannt ist. Danach erfolgt eine dreidimensionale Rekonstruktion. Das neuere Verfahren verwendet Schallköpfe mit rechtwinkliger Anordnung der Kristalle, die direkt einen dreidimensionalen Scan liefern.

Anwendung: Aus dem dreidimensionalen Datenset können gewünschte zweidimensionale Ebenen abgebildet werden. An Strukturen, z.B. Herzklappen, ergeben die summierten zweidimensionalen Ebenen pseudodimensionale Bilder, an denen endokarditische Läsionen genauer zu identifizieren sind.

Transösophageale Echokardiographie (TEE)

Methode: Eine schallkopftragende Sonde (2-D-Tranducer, auch mit Dopplerfunktionen) wird nach Lokalanästhesie der Rachenwand (mit Spray) in den Ösophagus eingeführt. Die Platzierung des Schallkopfes erfolgt im oberen und mittleren Ösophagus sowie am Mageneingang (transgastrische Bilder). Es lassen sich horizontale und longitudinale Schnittbilder in verschiedenen Ebenen gewinnen. Die Nähe zu den Herzstrukturen erlaubt die Verwendung hochfrequenter Schallköpfe (5–10 MHz) mit besserer Ortsauflösung als bei der transthorakalen Echokardiographie. Die Abb. 1.58 zeigt das transösophageale Echo eines Gesunden. Man blickt auf die Herzhöhlen von hinten.

Anwendung: Die Methode liefert optimale Echoaufnahmen der Vorhöfe, Vorhofohren und der Herzklappen bzw. Herzklappenprothesen. Man erkennt Vorhofthromben, Vorhoftumoren, Vorhofseptumdefekte und Vegetationen auf den Herzklappen bei Endokarditis. Klappenprothesen können beurteilt und Aortendissektionen erkannt werden. Die tieferen Horizontal- und Längsschnitte erlauben eine Beurteilung der Herzkammern, wenn die transthorakale Echokardiographie nicht gelingt. Die transösophageale Echokardiographie wird auch zur Überwachung der Ventrikel- und Herzklappenfunktion bei Herzoperationen und beim katheterinterventionellen Verschluss eines persistierenden Foramen ovale (PFO) und eines Atriumseptumdefektes (ASD) eingesetzt.

Kontrastechokardiographie

Rechtes Herz: 2-D-Echokardiographie nach intravenöser Injektion eines Kontrastmittels (Echovist), das nicht die Lunge passiert. **Indikationen:** ASD, Ventrikelseptumdefekt (VSD), komplexe angeborene Vitien, Trikuspidal- und Pulonalklappeninsuffizienz (bessere Darstellung durch Signalverstärkung).

Linkes Herz: 2-D-Echokardiographie nach intravenöser Injektion eines lungengängigen Kontrastmittels (Levovist, Optison, Sonovue). **Indikationen:** Verstärkung von Dopplersignalen im linken Ventrikel, Verbesserung der LV-Konturerkennung.

Doppler-Echokardiographie

Methode: Kombination von zweidimensionaler Echokardiographie und Dopplersonographie, die ein nichtinvasives Studium der Hämodynamik des Herzens ermöglicht:

- **Farbdoppler:** Bei apikaler Position des Schallkopfes stellt sich in der Diastole das durch die AV-Klappen strömende Blut als rote Farbwolke dar, im linken Ventrikel wegen hoher Flussgeschwindigkeit mit zentralem Aliasing (Farbumschlag in orangegelb bis türkisblau). Mit der Vorhofkontraktion folgt ein zweiter Schub der Ventrikelfüllung. In der Systole zeigt sich im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) ein blau kodierter Fluss in Richtung Aortenklappe und im linken Vorhof eine rote Farbwolke durch den Bluteinstrom aus den Lungenvenen (Abb. 1.57).
- **PW-Doppler:** Dient zur Messung der Flussgeschwindigkeit des Blutes (nicht des Volumenflusses) in wählbaren Tiefenbereichen. Das Sample-Volumen wird im 2-D-Echokardiogramm an gewünschter Stelle positioniert. Eine Limitierung besteht bezüglich der Eindringtiefe und der Erfassung hoher Flussgeschwindigkeiten, da diese ein Alaising hervorrufen.
- **CW-Doppler:** Dient zur Messung unbegrenzter und damit maximaler Flussgeschwindigkeiten entlang des Schallstrahles, der im B-Bild ausgerichtet wird. Tiefenselektive Messungen der Flussgeschwindigkeit sind nicht möglich.
- **Tissue-Doppler (Gewebedoppler):** Durch Veränderung der Amplituden- und Geschwindigkeitsfilter der Dopplergeräte wurde es möglich, Richtung und Geschwindigkeiten der Wandbewegungen des Herzens, insbesondere des linken Ventrikels zu registrieren.

Anwendungen: Der **Farbdoppler** gibt eine schnelle und relativ umfassende Information über Blutströmungsrichtung, ungefähre Blutflußgeschwindigkeit sowie Lokalisation und Ausdehnung von Turbulenzen, die am Alaising-Phänomen zu erkennen sind.

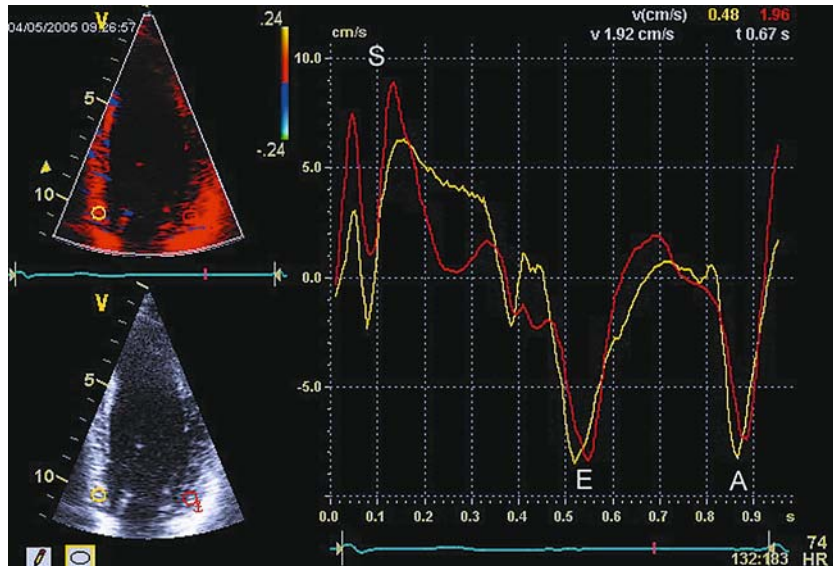


Abb. 1.59. Gewebedoppleruntersuchung eines Herzgesunden mit synchroner systolischer (S) und diastolischer (E, A) Bewegung der basalen septalen (gelb) u. der basalen lateralen (rot) linksventrikulären Wand mit normalen Wandbewegungsgeschwindigkeiten

Halbquantitativ zu erfassen sind z.B. der systolische Reflux bei der Mitralinsuffizienz und der diastolische Reflux bei der Aorteninsuffizienz. Bei der Mitralstenose und der Aortenstenose stellen sich die Stenosejets als Turbulenzen dar. Zur quantitativen Messung der Flussgeschwindigkeiten ist die gezielte Zuschaltung des PW- bzw. CW-Dopplers unverzichtbar. Der **PW-Doppler** erfasst die Richtung und Geschwindigkeit des Blutflusses an den Herzklappen und an umschriebenen Positionen in Vorhöfen und Kammern. Er dient zur Bestimmung der diastolischen Funktion der Ventrikel (Abb. 1.8). Mit großer Empfindlichkeit weist er den retrograden Fluss an insuffizienten und die Flussbeschleunigung an stenosierten Klappen nach. Durch ein Mapping mit vielen Messpunkte im linken Vorhof lässt sich die Ausdehnung des Regurgitationsjets bei der Mitralinsuffizienz bestimmen. Analoges gilt für die Aorteninsuffizienz. Mit der gepulsten Dopplertechnik können aber nicht die maximalen Flussgeschwindigkeiten gemessen werden. Mit dem **CW-Doppler** gelingt die Messung der maximalen Flussgeschindigkeit, wobei Fluss- und Dopplerrichtung weitgehend übereinstimmen müssen. Aus der V_{max} lassen sich die Druckgradienten an den Herzklappen berechnen und damit z.B. die Schweregrade der Aortenstenose und der Mitralstenose bestimmen. Bei der Aortenstenose kann man aus der V_{max} vor der Stenose (mit dem PW-Doppler gemessen) und der V_{max} in der Stenose (mit dem CW-Doppler) die Öffnungsfläche errechnen. Geschwindigkeitsmessung und Bestimmung der Querschnittsfläche an den Herzklappen ermöglichen die Berechnung des Herzminutenvolumens. Sehr hilfreich ist die Dopplertechnik für den nichtinvasiven Shuntnachweis auf Vorhof- und Kammerebene. Mit dem **Tissue-Doppler** lassen sich Störungen der diastolischen Funktion des linken Ventrikels erfassen und regionale Störungen der Wandbeweglichkeit (Abb. 1.59).

Stressechokardiographie

Methode: Echokardiographische Untersuchung der Wandbewegung der Herzkammern unter Belastung zur Erfassung regionaler ischämischer Kontraktionsstörungen.

Belastungsarten: Aktive Belastung am Fahrradergometer im Liegen. Passive Belastung durch die Pharmaka Dobutamin (Sympathikomimetikum) oder Dipyridamol (Vasodilatator, der über einen Steal-Effekt Ischämien provoziert). Am Fahrradergometer und unter pharmakologischem Stress wird während der Belastung geschallt. Letztere Methode wird angewandt, wenn eine Maximalbelastung am Fahrrad wegen Muskelschwäche oder Gliedmaßenproblemen nicht möglich erscheint.

Durchführung: In Ruhe, während stufenweise gesteigerter Belastung und am Belastungsende wird in 3–5 Schnittebenen (Vierkammerblick, Zweikammerblick, apikaler Dreikammerblick, parasternale Längsachse, parasternale kurze Achse) je ein Herzzyklus im Echokardiographen festgehalten und auf dem Auswertungscomputer zur Speicherung übertragen.

Auswertung: Von jeder Schnittebene gibt der Computer bei der sog. Quad-Screen-Darstellung 4 synchronisierte Bewegungsbilder der gespeicherten Herzzyklen nebeneinander wieder (Ruhe, 2 Belastungsstufen und Belastungsende). Verglichen werden visuell die Wandbewegungen in den basalen, mittleren und apikalen Segmenten der Ventrikelwand und folgenden Kategorien zugewiesen: Normokinesie, Hypokinesie, Akinesie und Dyskinesie. Beurteilt wird auch die Wanddickenzunahme.

Beurteilung: Der Nachweis einer Belastungsischämie gelingt früher als mit dem Belastungs-EKG. Aus der Lokalisation der Wandbewegungsstörung lässt sich zuverlässig auf das betroffene Koronargefäß schließen. Narben bleiben akinetisch, Aneurysmen dyskinetisch, noch vitale Myokardsegemente, die sich in Ruhe schlecht kontrahieren zeigen unter niedrig dosiertem Dobutaminstress noch eine kontraktile Reserve.

1.8.9 Nuklearmedizinische Methoden

Myokardszintigraphie

Definition. Abbildung des Myokards mit Radioisotopen, die nach intravenöser Applikation im Herzmuskel reversibel gespeichert werden. Die Bildgewinnung erfolgt meistens mit SPECT-Technik (single-photon emission computed tomographie).

Thalliumszintigraphie

^{201}Thallium wird als ein kaliumanaloges Kation über das Natrium-Kalium-ATPase-System aktiv von den Herzmuskelzellen aufgenommen (Extraktionsrate 85% bei einem Transit durch den Koronarkreislauf). Seine Anreicherung im Herzmuskel ist (a) vom koronaren Blutfluss, (b) von der ATPase-Aktivität und damit von der metabolischen Integrität der Herzmuskelzellen abhängig. Etwa 30 Minuten nach der Lokalisation im Herzmuskel beginnt die Rückverteilung des ^{201}Thallium in den Körper (physikalische Halbwertszeit 74 Std.). Herzinfarkte führen zu persistierenden regionalen Speicherdefekten im Ruheszintigramm, Koronarstenosen zu Speicherdefekten im Belastungsszintigramm, die 2–4 Stunden nach der Belastung wieder verschwinden, da sich in dieser Zeit auch im ischämischen Myokard ^{201}Thallium anreichert. Man injiziert das Isotop auf dem Höhepunkt der Belastung. Die Aktivität über dem linken Ventrikel wird innerhalb von 5 Minuten nach der Injektion und 3–4 Stunden nach der Belastung gemessen. Die Treffsicherheit der Thalliumbelastungsszintigraphie bei Patienten mit Koronarinsuffizienz beträgt 87% (71–93%). Infarktnachweis (Gold-Spot-Scanning) innerhalb 24 Stunden möglich.

Die Myokardszintigraphie wird auch mit verschiedenen ^{99m}Tc-markierten Substanzen durchgeführt. Gebräuchlich ist ^{99m}Tc-MIBI (Methoxy-Isobutyl-Isonitril). Es lagert sich als lipophile Substanz durch Diffusion in Muskelzellen ein. Die regionale Verteilung im Myokard entspricht immer der aktuellen Perfusion während der Injektion. Der Radiotracer wird nur in der Ischämiediagnostik eingesetzt. Für die Bildgebung besitzt er günstigere physikalische Eigenschaften.

Infarktszintigraphie mit ^{99m}Tc-Pyrophosphat (Hot Spot Scanning)

Selektive Ansammlung des Tracers im infarzierten Myokard 60–90 Minuten nach intravenöser Injektion, allerdings erst 12 Stunden nach Infarkteintritt, wahrscheinlich durch Bildung von Calciumpräzipitaten in geschädigten Mitochondrien. Optimale Abbildung bei einem Infarktalter von 24–96 Stunden. Treffsicherheit 86%.

Radionuklid-Ventrikulographie

Methode: Die Binnenräume des Herzens werden nach Markierung der Erythrozyten mit ^{99m}Tc mit einer Szintillationskamera (Ein- oder Vielkristallsystem) in schneller Bildfolge aufgenommen. Die Datenerfassung und -verarbeitung erfolgt durch einen Computer. Es wurden 2 Verfahren entwickelt, die im Wesentlichen gleiche Informationen liefern. Die Markierung der Erythrozyten erfolgt in vivo. Zunächst wird eine reduzierende Substanz (Zinn-Pyrophosphat) injiziert, 15–30 Minuten später ^{99m}Tc-Pertechnetat.

- **First-Transit-Ventrikulographie:** Gewinnung von Sequenzbildern während der ersten Herzpassage der als Bolus injizierten markierten Erythrozyten. Dabei zeitlich getrennte Darstellung des rechten und linken Ventrikels ohne Überlappung mit der Möglichkeit, für jeden Ventrikel die Ejektionsfraktion (EF) zu bestimmen und die regionalen Wandbewegungen beider Ventrikel zu messen. Nachweis eines Links-Rechts-Shunts: Die Transitkurve eines ausgeblendeten Lungenfeldes fällt im absteigenden Schenkel unvollständig ab, da der Tracer rezirkuliert. Nachweis eines Rechts-Links-Shunts: Verfrühtes Erscheinen der Aktivität in der Aorta. Die Zeit-Aktivitäts-Kurve der linken Kammer gibt Aufschluss über die systolischen und diastolischen Zeitintervalle, über Füllung und Entleerung sowie Volumen und Ejektionsfraktion der linken Kammer.
- **Ventrikulographie nach intravasaler Gleichverteilung des Indikators (equilibrium blood pool imaging):** Beginn der Messungen nachdem sich die markierten Erythroyten gleichmäßig in der Blutbahn verteilt haben. Dadurch schwächere Aktivität über dem Herzen als bei der First-Transit-Methode (1:200) und gleichzeitige Markierung beider Vorhöfe und Kammern, die besondere Projektionen zur getrennten Untersuchung des rechten und linken Ventrikel erfordern. Die Tracerverdünnung wird ausgeglichen, indem man bis zu 400 Einzelzyklen im Computer speichert, der sie zu einem repräsentativen Zyklus addiert. Man gewinnt Zeit-Aktivitäts-Kurven, aus denen die Ejektionsfraktion genau berechnet werden kann, ferner Bilder der Herzkammern in allen Phasen des Zyklus, die eine globale und regionale Messung der Wandbewegungen erlauben. Die Messungen lassen sich ohne erneute Tracergabe innerhalb der physikalischen Halbwertszeit des ^{99m}Tc (6 Std.) beliebig oft wiederholen, so dass Untersuchungen unter körperlicher Belastung möglich sind. Eine First-Transit-Ventrikulographie kann vorgeschaltet werden. Sie erfasst den rechten Ventrikel besser.

Diagnostische Bedeutung: Genaueste Methode zur Bestimmung der Ejektionsfraktion und der Herzvolumina. Letztere sind durch Bezug auf die Strahlung einer entnommenen Blutprobe zu ermitteln. Die Ejektionsfraktion lässt sich anhand der Zeitaktivi-

tätskurve über der untersuchten Kammer bestimmen. Die Ejektionsfraktion gibt Aufschluss über den Schweregrad einer muskulären Herzinsuffizienz. Bei koronarer Herzkrankheit sind Abnahme der Ejektionsfraktion während ergometrischer Belastung und Störungen der regionalen Wandbewegung (Dyskinesie, Akinesie, Aneurysmen) zu erfassen. Beim Cor pulmonale ist die Ejektionsfraktion des rechten Ventrikels herabgesetzt, in manchen Fällen auch des linken. Klappeninsuffizienzen sind anhand der Differenz der Schlagvolumina beider Ventrikel zu quantifizieren (deutliches Überwiegen des linksventrikulären Schlagvolumens bei Aorten- und Mitralinsuffizienz). Bei Herzklappenfehlern ist die Bestimmung der effektiven LV-Ejektionsfraktion wichtig. Sie ergibt sich aus der Differenz zwischen der EF in Ruhe und der EF bei submaximaler ergometrischer Belastung. Normalwerte: Anstieg der EF um 5–10%. Darunter liegende Werte zeigen eine beginnende Erschöpfung der myokardialen Adaptation an Druck- und Volumenbelastung an.

Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Methode: Der Herzmuskel wird mit natürlichen Substanzen des Stoffwechels perfundiert, die mit Positronen-emittierenden Isotopen, z.B. ^{11}C, ^{15}O, ^{18}F markiert wurden. Das Verfahren dient dazu, den Stoffwechsel und die regionale Durchblutung des Herzmukels zu bestimmen und vitales von abgestorbenem Gewebe zu unterscheiden. Die meisten Tracer werden im Zyklotron durch Beschuss der Atome mit Protonen erzeugt. Das vom Atomkern aufgenommene Proton strahlt mit kurzer Halbwertszeit ein Positron ab und geht dabei in ein Neutron über. Im Gewebe stößt das Positron nach wenigen Millimetern auf ein freies Elektron, das die gleiche Masse, aber eine negative Ladung besitzt. Beide vereinigen sich zum Positronium, dessen Masse sich sofort in Energie verwandelt und zwar in zwei Photonen (Gammastrahlung), die in genau entgegengesetzter Richtung abgestrahlt werden. Die Detektoren zu ihrer Messung sind im Messgerät kreisförmig dicht nebeneinander angeordnet, so dass jedes Protonenpaar von einem Detektorenpaar aufgefangen wird, das sich genau gegenüberliegt. Aus dem Zeitabstand mit dem die Photonen eintreffen, lässt sich ihr Ausgangspunkt bestimmen. Alle aus einer Gewebsschicht eintreffenden Strahlenimpulse werden zu einer computertomographischen Darstellung verarbeitet.

Diagnostische Anwendung: In der Kardiologie wird mit der PET am häufigsten der Glukosestoffwechsel des Myokards untersucht. Dazu injiziert man Desoxyglukose, die mit ^{18}F markiert ist. Fluordesoxyglukose wird von stoffwechselaktiven Zellen als FDG-6-Phosphat aufgenommen, aber nicht weiter metabolisiert und deshalb angreichert. Ein positiver Speicherungstest zeigt lebensfähiges Myokard an, auch wenn es sich nicht mehr kontrahiert (hibernating und stunned myocardium). Die für die Indikationsstellung zur Revaskularisierung nach Infarkt wichtige Vitalitätsprüfung gelingt mittels PET am zuverlässigsten. Wegen hoher Kosten leider selten verfügbar.

1.8.10 Herzkatherisierung und Angiokardiographie

Diagnostische Indikationen

Angeborene und erworbene Vitien: Sicherung der Diagnose und Bestimmung des für die Operationsindikation maßgeblichen Schweregrades. Gelingt nicht selten allein durch die Echokardiographie.

Koronare Herzkrankheit: Feststellung der genauen anatomischen Ausdehnung, Indikationsstellung zur Bypass-Operation. Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit vor Herzklappenoperationen und bei unklaren präkordialen Beschwerden. Nachweis von Restenosen nach Revaskularisierung.

Kongestive Kardiomyopathie: Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit, evtl. Klärung der Ursache durch Myokardbiopsie.

Pulmonale Hypertonie: Nachweis und Bestimmung des Schweregrades, Klärung der Ursache (primäre Form, rezidivierende Lungenembolien, Mitralstenose, Links-Rechts-Shunt).

Intensivmedizin: Kontrolle der Herzfunktion durch laufende intrakardiale oder intrapulmonale Druckmessung bei Schockzuständen und Herzinsuffizienz.

Herzrhythmusstörungen: His-Bündel-EKG, diagnostische Elektrostimulation (▶ Kap. 1.10).

Therapeutische Indikationen

Darstellung der **Eingriffe** und **Methoden** bei den einzelnen Erkrankungen.

Messgrößen

Diagnostische Informationen erhält man durch die Bestimmung nachstehender Parameter.

Druckmessung: Gemessen wird intrakardial und intravaskulär. Erfasst werden Druckgradienten über stenosierten Klappen, typische Vorhofdruckkurven bei Klappeninsuffizienz sowie intraventrikuläre Drucksteigerungen bei Myokardinsuffizienz, Hypertrophie mit herabgesetzter Compliance, Myokardischämie und konstriktiver Perikarditis. Die ◘ Tab. 1.6 zeigt die Normalwerte im Bereich des Herzens.

Bestimmung des Herzminutenvolumens (HMV): Erfasst werden die Förderleistung des Herzens in Ruhe und unter Belastung, das Vorwärts- und das Regurgitationsvolumen bei Klappeninsuffizienzen sowie die durch Shunts fließenden Blutmengen. Das Herzminutenvolumen lässt sich nach dem Fick-Prinzip aus der 0_2-Aufnahme der Lunge und der arteriovenösen Differenz des 0_2-Gehaltes des Blutes berechnen. Wenn das venöse Blut mit einem 0_2-Gehalt von 160 ml/l in die Lunge fließt und das arterielle

Tabelle 1.6. Normale Druckwerte im Herz, A. pulmonalis und Lungenkapillaren

Herzbereich	Druck in mmHg
Rechter Vorhof (mittel)	3
Rechter Ventrikel (systolisch/enddiastolisch)	25/4
A. pulmonalis (systolisch/diastolisch/mittel)	25/9/15
Lungenkapillaren (mittel)	9
Linker Vorhof (mittel)	8
Linker Ventrikel (systolisch/enddiastolisch)	130/8
Aorta aszendens (systolisch/diastolisch/mittel)	130/70/85

Blut 200 ml 0_2/l enthält, nimmt jeder Liter Blut in der Lunge 40 ml/0_2 auf. Das ergibt bei einer 0_2-Absorption der Lunge von 200 ml/min einen Durchfluss von 5 l Blut/min, was einem normalen Herzminutenvolumen entspricht. Das HMV kann auch mit der **Farbstoffverdünnungsmethode** (Cardiogreen) oder mit der **Thermodilutionsmethode** (Injektion kalter Kochsalzlösung) bestimmt werden. Bei diesen Verfahren erfolgt die Berechnung des Blutflusses aus der Transportzeit für eine bestimmte Indikatormenge und der mittleren Indikatorkonzentration am distalen Messpunkt.

Aus den Minutenvolumina und Drücken können die Gesamtwiderstände im großen und kleinen Kreislauf sowie die Offnungsflächen stenosierter Herzklappen berechnet werden.

Angiographie

Darstellung der Herzinnenräume, herznahen Gefäße und Koronararterien mit Röntgenkontrastmittel. Die Kontrastmittelinjektion erfolgt mit einem Druckinjektor oder manuell. Dabei wird das Durchleuchtungsbild des Bildverstärkers durch eine Filmkamera aufgenommen (Cineangiographie).

Katheterisierung des rechten Herzens

Am einfachsten mit dem Swan-Ganz-Balloneinschwemmkatheter. Dieser wird perkutan in eine Vene der Ellenbeuge eingeführt, nach dem Eintritt in das Herz an seinem Ende aufgeblasen und unter fortlaufender Druck- und EKG-Kontrolle bis in die Lungenarterienperipherie vorgeschoben. Dort verschließt der Ballon am Katheterende einen peripheren Lungenarterienast, so dass es zwischen Katheteröffnung und Lungenkapillaren zum Druckausgleich kommt. In dieser Position wird der Kapillarverschlussdruck (PCP) gemessen, der dem Lungenkapillardruck gleichzusetzen ist. Während der Sondierung werden die Drücke im rechten Vorhof, in der rechten Kammer, der Pulmonalarterie und in der PCP-Stellung (pulmonary wedge pressure) gemessen. Aus der Pulmonalarterie wird gemischtvenöses Blut zur Bestimmung des 0_2-Gehaltes (für die Messung des Minutenvolumens nach dem Fick-Prinzip) entnommen. Falls keine Mitralstenose vorliegt, entspricht der Mitteldruck im Pulmonalkapillarsystem (PCPm) dem Mitteldruck im linken Vorhof (LAPm) und dem enddiastolischen Druck im linken Ventrikel (LVEDP). Wenn der pulmonale Gefäßwiderstand nicht erhöht ist, hat der diastolische Pulmonalarteriendruck (PAPd) die gleiche Höhe. Die Rechtsherzeinschwemmkatheteruntersuchung gibt deshalb auch über die Funktion des linken Ventrikels Aufschluss. Die Messungen werden in Ruhe und unter dosierter Belastung mit dem Fahrradergometer durchgeführt. Je nach Schweregrad sind bei der Herzinsuffizienz die PCP-Drücke schon in Ruhe oder erst bei Belastung erhöht. Auch bei der Koronarinsuffizienz kommt es unter der Belastung zum Anstieg des PCPm. Als Insuffizienzsymptom kann das Herzminutenvolumen schon in Ruhe herabgesetzt sein oder erst unter Ergometerbelastung inadäquat werden.

Zur Angiographie wird ein halbsteifer Rechtsherzkatheter durch die V. femoralis (perkutan mit Seldinger-Technik) unter Röntgenkontrolle in das rechte Herz und die A. pulmonalis vorgeschoben. Auf der rechten Herzseite lassen sich kongenitale Vitien (Ebstein-Syndrom, Pulmonalstenose, Fallot-Tetralogie) und Trikuspidalklappenfehler nachweisen, mittels Angiographie der A. pulmonalis Lungenembolien, abnorme Pulmonalvenenmündungen sowie Thromben und Tumoren im linken Vorhof.

Katheterisierung des linken Herzens

Bevorzugt auf retrogradem Weg mit einem perkutan (Seldinger-Technik) in die A. femoralis eingeführten Katheter, der durch die Aorta und das Aortenostium in den linken Ventrikel vorgeschoben wird, die Mitralklappe jedoch nicht passieren kann (▣ Abb. 1.60). Die Kathetereinführung ist auch über die A. brachialis oder A. radialis möglich. Linker Vorhof und linker Ventrikel können ggf. auf transseptalem Weg katheterisiert werden. Dabei wird der Katheter vom rechten Vorhof mittels einer Punktionsnadel durch das Vorhofseptum in den linken Vorhof eingeführt und bis in den linken Ventrikel vorgeschoben.

Die Angiographie der linken Herzseite ergibt Füllungsbilder vom linken Ventrikel, die auch zur Berechnung des endsystolischen und enddiastolischen Volumens dienen. Sie erlauben den Nachweis regionaler Störungen der Wandbewegung bzw. Ventrikelfunktion. Durch Kontrastmittelinjektion in die Aorta gelingt der halbquantitative Nachweis einer Aorteninsuffizienz. Auch Aortenektasie und Aortendissektion werden erfasst. Am systolischen Reflux in den linken Vorhof ist die Mitralinsufizienz zu erkennen und ihr Schweregrad zu beurteilen.

Koronarangiographie

Selektive Darstellung beider Koronararterien (▣ Abb. 1.61) mittels spezieller Katheter, die über A. femoralis, A. brachialis oder A. radialis retrograd am Abgang der Arterien aus der Aorta platziert werden (▶ Abschnitt koronare Herzkrankheit).

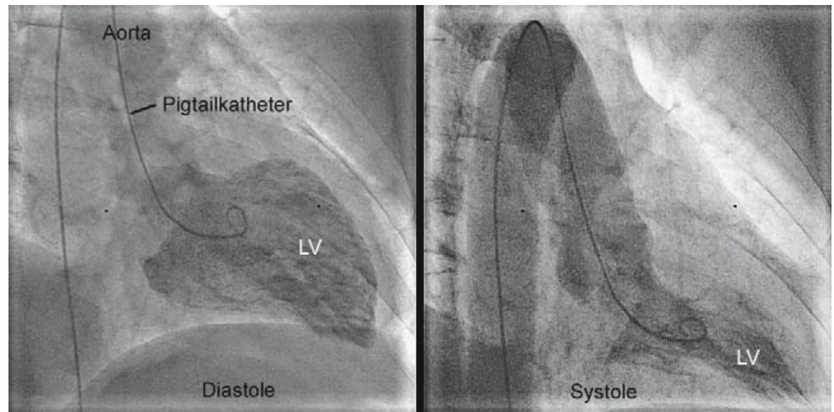


Abb. 1.60. Normale Lävokardiographie

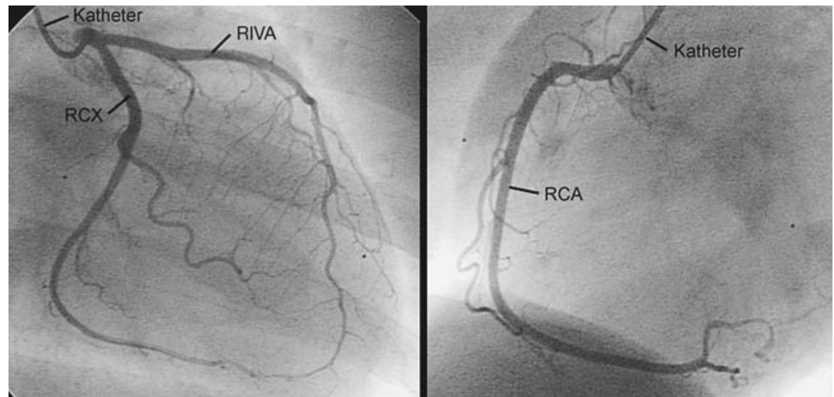


Abb. 1.61. Unauffällige Koronarangiographie der linken (RIVA, RCX) und rechten Koronararterie (RCA) bei einer 51-jährigen Patientin mit atypischen pektanginösen Beschwerden

1.8.11 Computertomographie

Das kontrastverstärkte Cardio-CT mit modernen Scannern ermöglicht die Darstellung struktureller Veränderungen des Herzens (Perikardprozesse, Aneurysmen, Narben des Kammermyokards, Klappenverkalkungen, Lungenembolie). Ein normaler Längsschnitt wird in Abb. 1.62a gezeigt. Auch die Koronargefäße lassen sich bis auf die Peripherie sichtbar machen (Abb. 1.62b).

1.8.12 Magnetresonanztomographie (MRT)

Methode

Sie basiert auf dem als Spin bezeichneten Drehimpuls der Atomkerne mit ungerader Protonen- oder Neutronenzahl und wird deshalb auch als Kernspintomographie bezeichnet. Zur Bildgebung bei der MRT (MRI: magnetic resonance imaging) werden nur Wasserstoffatome genutzt. Mit den Protonen rotiert ihre elektrische Ladung und erzeugt ein eigenes kleines Magnetfeld, durch das sich die Protonen in einem sehr starken äußeren Magnetfeld parallel und antiparallel ausrichten. Ihr Drehimpuls wird durch das äußere Magnetfeld entsprechend der magnetischen Feldstärke um viele Zehnerpotenzen beschleunigt. Legt man ein solches Magnetfeld an, lassen sich die Protonen durch einen Radiofrequenzimpuls (der die gleiche Frequenz haben muss wie der Drehimpuls der Protonen) zur Seite ablenken. Nach Abschalten des Impulses kehren sie in die Ausgangslage zurück (Relaxation) und strahlen dabei als Kernspinresonanz Radiofrequenzen ab, die von Empfängerspulen aufgefangen und zum Bildaufbau auf den Computer übertragen werden.

Die Intensität des Signals hängt erstens von der Geschwindigkeit ab, mit der sich der abgelenkte Magnetvektor wieder im äußeren Magnetfeld ausrichtet. Diese Zeitkonstante T1 (Longitudinalrelaxationszeit) beträgt 200–3000 ms. Zweitens wird die Signalintensität von der Geschwindigkeit bestimmt, mit der sich der transversale Magnetvektor zurückbildet. Das geschieht in der Zeitkonstante T2 (Transversalrelaxationszeit), die zwischen 20 und 400 ms variiert. Da sich die Zeitkonstanten der Gewebe deutlich unterscheiden, kommen Schnittbilder mit guten Kontrasten zustande. Da es möglich ist, den Signalempfang für eine bestimmte Periode nach dem Radiofrequenzimpuls zu verzögern, gelingt es, entweder die T1- oder die T2-Differenzen der Gewebe hervorzuheben. Man spricht von T1- oder T2-gewichteten Bildern.

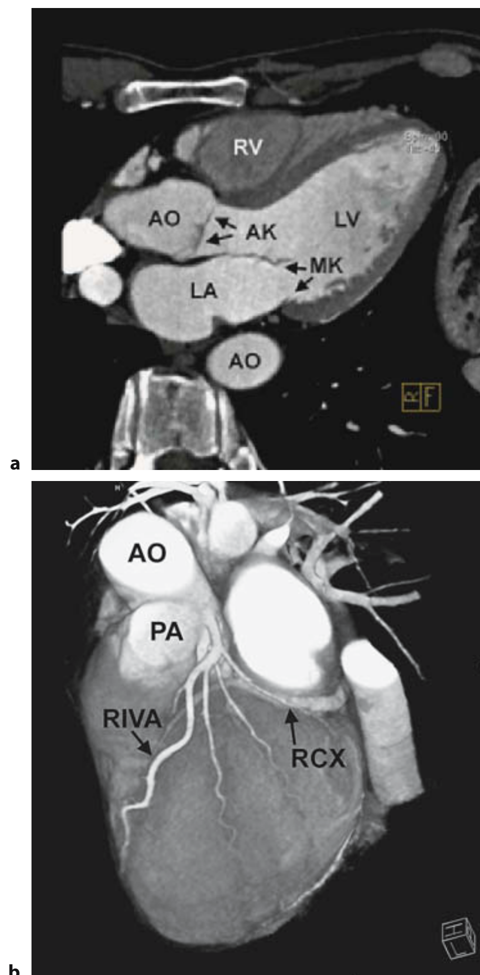


Abb. 1.62a, b. Cardio-CT (nach KM-Gabe). **a** Längsschnitt durch das Herz eines 58-jährigen Herzgesunden. **b** Normale linke Koronararterie (RIVA/RCX) eines 60-jährigen Mannes mit unklaren retrosternalen Beschwerden (LA = linker Vorhof, LV/RV = linker/rechter Ventrikel, AO = Aorta, PA = Pulmonalarterie, AK = Aortenklappe, MK = Mitralklappe) (Sammlung Dr. Langer, Bad Oeynhausen)

Für die Bildgebung gibt es zwei technische Versionen: Spin-Echo-Imaging (S-E) und Gradient-Echo-Imaging (G-E). Beim S-E-Imaging wird der Magnetvektor der Protonen um 90° abgelenkt; hier erscheint das strömende Blut schwarz. Beim G-E-Imaging beträgt die Ablenkung 20–60°, wodurch eine schnellere Bildfolge möglich wird; hier erscheint das Blut hell. Cine-MRT ist eine dynamische G-E-Imaging Technik mit der in einer Ebene 10–20 Bilder pro Herzzyklus gewonnen werden können. Eine noch schnellere Bilderzeugung ist mit der Ultrafast-Technik (in 100–300 ms) und dem Echoplanar-Imaging (in 40–50 ms) möglich.

Diagnostische Bedeutung

Als tomographisches bildgebendes Verfahren mit sehr guter Kontrastierung hat die MRT in der kardiologischen Diagnostik viele Anwendungsmöglichkeiten.

Herzanatomie

Sehr genau können Größe der Herzkammern, Myokardmasse und intrakardiale Massen bestimmt und Klappenanomalien und Perikarderkrankungen erfasst werden. Überlegen gelingt die Darstellung von angeborenen Herzfehlern, Aortenaneurysmen und der Rechtshypertrophie bei pulmonaler Hypertonie. Infarktnarben sind gut zu erkennen. Bis auf die peripheren Aufzweigungen lassen sich auch die Koronararterien darstellen.

Herzfunktion

Ausgezeichnet ist die systolische Ventrikelfunktion zu bestimmen, weniger gut die diastolische. Man erkennt auch Stenosen und Insuffizienzen der Herzklappen und intrakardiale Shunts.

Gegenüber dem Kardio-CT, das ähnliche Anwendungsmöglichkeiten bietet, hat die MRT den Vorteil der fehlenden Strahlenbelastung. In der kardiologischen Praxis kommen beide Verfahren noch selten zum Einsatz, weil sie sehr teuer, nicht überall verfügbar und weitgehend durch konventionelle Methoden (Röntgen, Echokardiographie, Angiographie, Isotopenszintigraphie) zu ersetzen sind.

1.9 Herzinsuffizienz

1.9.1 Normalwerte und Determinanten der Herzleistung

Herzminutenvolumen (Herzzeitvolumen, cardiac output)

Unter Ruhebedingungen 5–6 l/min. Abhängig von Alter, Größe und Geschlecht. Mit dem Alter abnehmend, bei Frauen 10–20% niedriger als bei Männern. Bei körperlicher Belastung mit der Sauerstoffaufnahme zunächst linear (bis 70% des Maximum), dann flacher ansteigend. Sportler erreichen 35–38 l/min.

Herzindex (cardiac index)

Auf die Körperoberfläche bezogenes Herzminutenvolumen, Normalbereich liegt bei 3,0–3,5 l/min.

Vorlast (preload)

Enddiastolische Kammerwanddehnung gegenüber der Ausgangslänge. Genauer die für Kontraktionsstärke maßgebende Vordehnung der Sarkomere.

Nach dem Starling-Gesetz nimmt die bei der Muskelkontraktion freigesetzte mechanische Energie bis zur optimalen Überlappung von Aktin- und Myosinfilamenten zu, bei weiterer Dehnung wieder ab. Bei der Überdehnung des Herzmuskels wird nicht die optimale Sarkomerenlänge überschritten, sondern die

Muskelfasern verschieben sich gegeneinander (slippage). Dabei kommt es gleichfalls zur Verminderung der Kontraktionsleistung.

Die Vorlast wird im Wesentlichen vom venösen Rückfluss bestimmt, an den sich die Förderleistung des Herzens innerhalb physiologischer Grenzen automatisch anpasst. Ist die optimale Sarkomerenlänge erreicht, kann die Pumpleistung des Herzens nur noch durch Zunahme der Schlagfrequenz und der Kontraktilität sowie durch eine Verminderung der Nachlast (▶ unten) gesteigert werden. Einen wichtigen Beitrag zur Vorlast leistet die Vorhofkontraktion. Ihr Wegfall (Vorhofflimmern, elektrischer Kammerschrittmacher) vermindert die maximale Pumpleistung, was sich vor allem bei einer Herzinsuffizienz nachteilig auswirkt.

Für die Vorlast gibt es nur indirekte Maße, den enddiastolischen Füllungsdruck und die diastolische Zunahme des Kammervolumens. Bei gegebener Vorlast ist der enddiastolische Füllungsdruck umso höher, je schwerer sich der Herzmuskel dehnen lässt. Häufige Ursachen einer verminderten Dehnbarkeit (Compliance) und damit erschwerten Füllung der Kammern sind Hypertrophie, Ischämie, Myokardfibrose und obstruktive Perikarderkrankungen.

Kontraktilität (inotroper Zustand)

Die nicht vom Preload, sondern von inneren Faktoren, hauptsächlich vom Anstieg der zytoplasmatischen Ca^{++}-Konzentration bestimmte Kontraktionskraft des Herzmuskels. Eine Kontraktilitätssteigerung (positiv inotroper Effekt) bewirkt bei jeder Vor- und Nachlast eine Zunahme des Schlagvolumens, der Druckanstiegs- und der Kontraktionsgeschwindigkeit. Eine Kontraktilitätsherabsetzung (negativ inotroper Effekt) hat das Gegenteil zur Folge.

Positiv inotrop wirken Catecholamine, Sympathikusstimulation, Digitalis, Xanthine, Calciumionen, Steigerungen der Herzfrequenz und postextrasystolische Intervalle. Negativ inotrop wirken β-Rezeptorenblocker, Chinidin, Calciumantagonisten, Barbiturate und die Azidose.

Der für die Kontraktilität maßgebende Calciumeinstrom in das Zytoplasma der Muskelfasern wird durch das Aktionspotenzial induziert. Zum einen öffnet es Membrankanäle für einen langsamen Ca^{++}-Einstrom von außen. Zum anderen setzt es aus dem sarkoplasmatischen Retikulum große Ca^{++}-Mengen frei, so dass die intrazelluläre Ca^{++}-Konzentration auf das Hundertfache ansteigt.

Oberhalb einer Schwellenkonzentration werden Calciumionen an das Troponin C im Troponin-Tropomyosin-Komplex gebunden, der dadurch seinen blockierenden Effekt auf die aktiven Stellen der Aktinfilamente verliert. Myosinquerbrücken und Aktin können sich nun verbinden, worauf es unter Bindung und Spaltung von ATP am Myosinkopf zur Kraftentwicklung und Kontraktion kommt. Die Zahl der Aktin-Myosin-Brücken und damit die systolische Kraftentfaltung nimmt mit der intrazellulären Ca^{++}-Konzentration zu.

Mit der Repolarisation endet der Ca^{++}-Einstrom. Calciumionen werden unter Energieverbrauch in das sarkoplasmatische Retikulum und nach außen zurückgepumpt. Sie lösen sich vom Troponin C, so dass die aktiven Stellen des Aktins wieder blockiert werden und die Relaxation eintritt. Der »Ca^{++}-Puls« dauert nur 0,2–0,3 s.

Viele Interventionen, die zur Steigerung oder Herabsetzung der Kontraktilität führen, greifen in die Calcium-Kinetik der Herzmuskelfasern ein:

- **Sympathikomimetika:** Steigern den Ca^{++}-Einstrom in die Zellen durch Öffnung zusätzlicher (vom Aktionspotenzial unabhängiger) Calciumkanäle. Sie vergrößern damit den intrazellulären Calciumpool und die bei der Kontraktion freigesetzte Ca^{++}-Menge. Auch der Rücktransport in das sarkoplasmatische Retikulum wird beschleunigt und damit die Relaxation.
- **β-Rezeptorenblocker:** Setzen die beschriebene Wirkung endogener und exogener Catecholamine und damit Kontraktilität und Relaxationsgeschwindigkeit herab.
- **Digitalis:** Steigert die Bindungskapazität für Ca^{++} an der Innenfläche der Zellmembran, wodurch die vom Aktionspotenzial freigesetzte Ca^{++}-Menge und die Kontraktilität zunehmen. Erst bei überhöhter Dosis wird der Ca^{++}-Transport aus der Zelle gehemmt.
- **Frequenz-Kraft-Beziehung:** Kontraktilitätssteigerung bei Frequenzanstieg und nach Extrasystolen, vermutlich infolge stärkerer Auffüllung der Ca^{++}-Speicher durch die höhere Zahl von Aktionspotenzialen/min.
- **Calciumantagonisten:** Hemmen den erregungsbedingten Ca^{++}-Einstrom in die Myokardzellen und in die glatten Muskelzellen der Gefäße. Der im isolierten Herzmuskel deutliche negativ inotrope Effekt tritt am suffizienten Herzen klinisch nicht in Erscheinung (Kompensation durch Catecholamine), sondern erst bei Herzinsuffizienz und gleichzeitiger Gabe von β-Rezeptorenblockern. Bei den Caliciumantagonisten überwiegt die vasodilatorische Wirkung mit ihren Konsequenzen für die Nachlast (▶ unten). Hinzu kommen antiarrhythmische Eigenschaften dieser Substanzen.

Als **Messgrößen** für die **Kontraktilität** dienen experimentell die Rate der Druckänderung im linken Ventrikel in Beziehung zur Zeit (dP/dt) und zwar bei einem diastolischen Ventrikeldruck von 40 mmHg oder die maximale dP/dt während der Systole. In der Praxis Austreibungsgrößen wie Ejektionsfraktion (EF), prozentuale systolische Verkürzung des linksventrikulären Durchmessers (FS) und die maximale Beschleunigung des aortalen Blutflusses. Für alle Parameter der Kontraktilität des im Organismus schlagenden Herzens gilt einschränkend, dass sie auch von Vor- und Nachlast beeinflusst werden können.

Nachlast (afterload)

Darunter versteht man die aktive Spannungs- oder Kraftentwicklung, auch Stress genannt, pro Querschnittseinheit der Ventrikel-

wand während der Austreibungsphase. Je mehr von der mechanischen Energie der Kontraktion für die Spannungsentwicklung verbraucht wird, desto weniger bleibt für die Faserverkürzung, also für das Schlagvolumen übrig.

Vorlast und Kontraktilität determinieren zusammen die Kontraktionsenergie, die Nachlast beeinflusst die Förderleistung der Herzkammer.

Vom gesunden linken Ventrikel wird eine Zunahme der Nachlast durch eine Zunahme von Vorlast und Kontraktilität kompensiert. Wenn Vorlast- und Kontraktilitätsreserve erschöpft sind, kann die Förderleistung nur durch eine Senkung der Nachlast gesteigert werden. Die Determinanten der Nachlast sind der Aortendruck während der Systole und das enddiastolische Ventrikelvolumen. Denn nach dem Laplace-Gesetz nimmt die Wandspannung pro Querschnittseinheit für eine bestimmte Drucksteigerung im Ventrikel mit dem Ventrikelvolumen zu. Durch eine Wandhypertrophie kann die Nachlast normalisiert werden, da die einzelne Muskelfaser jetzt weniger Spannung erzeugen muss.

Herzfrequenz

Die Bedeutung der Herzfrequenz für die kardiale Förderleistung ergibt sich aus der Beziehung:

Herzminutenvolumen = Schlagvolumen × Schlagfrequenz

Da das Schlagvolumen nur begrenzt steigerungsfähig ist (Zunahme von Vorlast und Kontraktilität), kann die Anpassung des Minutenvolumens an größere körperliche Belastungen nur durch Erhöhung der Herzfrequenz erfolgen. Erst bei sehr hohen Frequenzen nimmt die Förderleistung wieder ab, weil die Diastolendauer für eine ausreichende Kammerfüllung zu kurz wird. Mit der Erhöhung der Schlagfrequenz ist auch ein positiv inotroper Effekt verbunden (s. oben).

Voraussetzung für die Zunahme des Minutenvolumens ist, dass die Frequenzsteigerung von einem Anstieg des venösen Rückflusses begleitet wird, wie es bei körperlicher Belastung der Fall ist. Stimuliert wird der Sinusknoten bei der Belastung durch Dehnung des Vorhofes, Sympathikusaktivierung und Vagushemmung. Steigert man die Herzfrequenz unter Ruhebedingungen, so kommt es nicht zur Vergrößerung des Minutenvolumens, weil enddiastolisches Ventrikelvolumen und Schlagvolumen kleiner werden. Eine Ausnahme bildet die Ruhetachykardie bei Herzinsuffizienz, die durch eine reflektorische Sympathikusstimulation entsteht und die Förderleistung verbessert.

Durch Bradykardien wird die Herzleistung auch bei intakter Ventrikelfunktion herabgesetzt. Extreme Bradykardien (AV-Block, Sinusknotenschädigung) führen zur Ruheinsuffizienz.

1.9.2 Pathogenese der Herzinsuffizienz

Definition. Herzinsuffizienz bedeutet Einschränkung der normalen Herzfunktion mit herabgesetzter Förderleistung und/oder Blutrückstau. Man unterscheidet 2 Schweregrade:

Kompensierte Herzinsuffizienz: Ungenügendes Herzminutenvolumen und/oder manifeste Lungenstauung erst unter körperlicher Belastung unterschiedlichen Grades (Belastungsinsuffizienz, latente Insuffizienz).

Dekompensierte Herzinsuffizienz: Ungenügendes Herzminutenvolumen und/oder manifeste Lungenstauung bereits unter Ruhebedingungen (Ruheinsuffizienz).

Seitenlokalisation der Herzinsuffizienz

Linksherzinsuffizienz: Mit 80% am häufigsten. Vorkommen: Koronare Herzkrankheit, Hypertonie, Aortenklappenfehler etc. Bei suffizientem rechten Ventrikel Begünstigung der Lungenstauung. Oft in globale Insuffizienz übergehend.

Rechtsherzinsuffizienz: Bei obstruktiven Lungenerkrankungen, Mitralstenose, pulmonaler Hypertonie, Pulmonalklappenvitien, Trikuspidalinsuffizienz, Septumdefekten mit Links-Rechts-Shunt etc. Förderleistung ebenso herabgesetzt wie bei Linksinsuffizienz. Blutrückstau nur im grossen Kreislauf (Ausnahme: Mitralstenose). Im allgemeinen kein Übergang in Globalinsuffizienz.

Doppel- oder Globalinsuffizienz: Primär bei Myokarditis, Anämie, Beri-Beri und extremer Bradykardie. Am häufigsten sekundär aus einer Linksinsuffizienz entstehend. Führt zu Stauungszeichen im großen und kleinen Kreislauf.

Pathogenetische Mechanismen

Mechanische Überbeanspruchung: Dafür gibt es 2 in ihren Ursachen und Auswirkungen unterschiedliche Möglichkeiten:
- **Volumenbelastung:** Durch ein abnorm gesteigertes Minutenvolumen mit entsprechend vergrößertem venösen Rückfluss (high output failure), Shunts, Klappeninsuffizienzen etc. Sie erweitert den betroffenen Ventrikel und zwingt ihn, schon unter Ruhebedingungen ein erhöhtes Schlag- und Minutenvolumen auszuwerfen.
- **Druckbelastung:** Durch erhöhten Austreibungswiderstand, der eine entsprechende Steigerung des systolischen Ventrikeldrucks erfordert.

Kontraktilitätsverlust: Durch anatomische oder funktionelle Veränderungen des Myokards (Myokardinsuffizienz): Bei Myokarditis, Koronarinsuffizienz, Myokardinfarkt, Kardiomyopathie, Anämie, Hypoxie, Intoxikationen, Azidose etc. Sekundär kommt es auch bei mechanischer Belastung mit Hypertrophie zur Kontraktilitätsminderung.

Störungen der diastolischen Kammerfüllung: Bei Stenosen der AV-Klappen, extremer Tachykardie, herabgesetzter Dehnbarkeit der Ventrikel (Endo- und Myokardfibrose, Ventrikelhypertrophie, ischämische Störung der Relaxation, Perikarditis konstriktiva, Perikardergüsse) und bei dilatiertem Ventrikel, da die Dehnbarkeit (Compliance) mit zunehmender Dilatation abnimmt. Folge der erschwerten Füllung des linken Ventrikels ist ein Druckanstieg auf der venösen Seite des kleinen Kreislaufs, der zur Lungenstauung und zum Lungenödem führen kann, bevor das Minutenvolumen unter die Bedarfsgröße sinkt.

Kompensationsmechanismen

Sympathikusstimulation und Vagushemmung: Steigern in Sekundenschnelle Kontraktilität und Herzfrequenz wirken daher schnell einem Herzversagen entgegen.

Zunahme der Vorlast durch renale Flüssigkeitsretention: Akutes Nachlassen der Förderleistung erhöht das Restvolumen im Ventrikel und führt durch den zunächst nicht verminderten venösen Rückfluss zur Erhöhung des enddiastolischen Volumens und damit nach dem Starling-Gesetz zur Steigerung der Kontraktionskraft.

Langfristig wird die Vorlast bei kardialer Pumpschwäche durch eine kompensatorische Hypervolämie erhöht, die auf folgende Weise entsteht: Drosselung der Nierendurchblutung durch sympathikusinduzierte Vasokonstriktion → Herabsetzung der glomerulären Filtration → Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems → Verminderung der renalen Wasser- und Salzausscheidung → Hypervolämie → Zunahme des venösen Rückflusses und der Ventrikelfüllung.

Wenn die Vorlast durch die Hypervolämie genügend steigt, um das Minutenvolumen zu normalisieren, lässt die Sympathikusstimulation nach, andernfalls bleibt sie bestehen. Herzglykoside können den Sympathikus entlasten bzw. seine kontraktilitätssteigernde Wirkung unterstützen. Die Flüssigkeitsretention geht auch nach Ausschöpfung der Vorlastreserve weiter, wenn sich das Minutenvolumen nicht normalisiert. Die progrediente Hypervolämie führt dann zu Ödemen und zur Überdehnung des linken Ventrikels (slippage), dessen Kontraktilität dadurch noch weiter abnimmt. Diuretika können durch Beseitigung der Überdehnung eine deutliche Besserung der Kontraktionskraft des linken Ventrikels bewirken. Es sollte aber nicht zu stark entwässert werden, weil ein gewisser Grad von Hypervolämie durch Ausschöpfung der Vorlastreserve kompensierend wirkt.

Eine Lungenstauung entsteht durch Rückstau in den Lungenkreislauf bei Insuffizienz des linken Ventrikels. Steigt der hydrostatische Druck in den Lungenkapillaren über den kolloidosmotischen Druck des Blutplasmas, kommt es zum Lungenödem. Die Bedingungen dafür sind Blutrückstau und ein Ungleichgewicht der Starling-Kräfte beider Ventrikel. Bei einer Insuffizienz beider Ventrikel ist die Gefahr eines Lungenödems wesentlich geringer.

Hypertrophie: Erhöhte Dauerbelastung beantwortet das Herz mit einer Zunahme der Muskelmasse im betroffenen Abschnitt und vergrößert dadurch seine Kontraktionskraft. Die **Form der Hypertrophie** hängt vom **Belastungstyp** ab:

- **Exzentrische Hypertrophie:** Entsteht bei Volumenüberlastung durch den stimulierenden Effekt des erhöhten enddiastolischen Drucks (diastolischer Wandstress). Es kommt zur Vermehrung der Sarkomeren überwiegend in der Längsrichtung und damit zur Vergrößerung des Ventrikels ohne wesentliche Zunahme der Wanddicke.
- **Konzentrische Hypertrophie:** Entsteht bei Drucküberlastung, stimuliert durch den systolischen Wandstress. Die Sarkomeren vermehren sich parallel zueinander, so dass die Wanddicke zunimmt und das Ventrikelvolumen unverändert bleibt bzw. leicht abnimmt.
- **Spätfolgen der Hypertrophie:** Missverhältnis von Muskelmasse zur Vaskularisierung bei hohem O_2-Verbrauch, Ischämie, Fibrosierung des subendokardialen Myokards, das infolge schlechter Blutversorgung degeneriert, Kontraktilitätsverlust bis zum finalen Myokardversagen.
- **Sportherz:** Physiologische Hypertrophie leichteren Grades, durch Sportarten mit Volumenbelastung vom exzentrischen Typ (Langstreckenlauf, Schwimmen etc.), bei solchen mit Druckbelastungen vom konzentrischen Typ (Gewichtheben, Ringen, Rudern).

1.9.3 Klinische Diagnostik

Anamnese

Die Bedeutung der Anamnese ergibt sich nicht zuletzt daraus, daß die **New York Heart Association (NYHA)** die **Schweregrade** der **Herzinsuffizienz** nach der subjektiven Einschätzung der Belastungstoleranz klassifiziert hat:

- **Grad I:** Belastungstoleranz nicht herabgesetzt.
- **Grad II:** Belastungstoleranz gering herabgesetzt.
- **Grad III:** Belastungstoleranz deutlich herabgesetzt. Weniger als die normale Belastung erzeugt Beschwerden.
- **Grad IV:** Belastungstoleranz hochgradig herabgesetzt. Beschwerden können schon in Ruhe vorhanden sein, treten bei jeder geringsten Belastung auf.

> **Als limitierende Faktoren für die körperliche Belastung gelten in dieser Klassifikation Schwäche, Herzklopfen, Atemnot und anginöse Herzbeschwerden.**

Symptome des reduzierten Herzminutenvolumens

Verminderung der körperlichen Leistungsfähigkeit: Rasche Erschöpfung mit Schweregefühl in den Gliedern infolge mangelhafter Muskeldurchblutung.

Zerebrale Symptome: Durch Absinken des Blutdrucks Schwindelgefühl bei körperlicher Belastung, Kopfschmerzen, Verwirrt-

heit, Gedächtnisstörungen, Angstzustände, Schlafstörungen, bei alten Menschen mit zerebraler Gefäßsklerose auch Delirien und Psychosen.

Renale Symptome: Nykturie durch Aufhebung der kompensatorischen renalen Vasokonstriktion in Ruhelage. Oligurie und Azotämie durch intensive permanente renale Vasokonstriktion bei schwerer dekompensierter Herzinsuffizienz.

Intestinale Symptome: Leibschmerzen infolge intestinaler Ischämie.

Symptome der venösen Stauung

Linksherzinsuffizienz: Stauungserscheinungen im Lungenkreislauf:

- **Dyspnoe:** Kurzatmigkeit bei immer geringeren Anstrengungen (Belastungsdyspnoe), zuletzt auch in Ruhe (Ruhedyspnoe). Inspiratorische feinblasige basale Rasselgeräusche können hörbar werden. Abgrenzung gegen pulmonale Dyspnoe (Emphysem, chronische Obstruktion mit Husten und Auswurf, Besserung durch Bronchodilatoren) in Grenzfällen schwierig, erst durch Nachweis des erhöhten Lungenkapillardrucks möglich.
- **Orthopnoe:** Atemnot bei Flachlagerung, die nach Aufsetzen oder Aufstehen verschwindet, da der venöse Rückfluss abnimmt. Auch bei schwerer obstruktiver Lungenerkrankung zum besseren Einsatz der Atemhilfsmuskulatur vorkommend.
- **Paroxysmale nächtliche Dyspnoe:** Nächtliches Erwachen aus REM-Phasen des Schlafes mit schwerer Atemnot, die zu raschem Aufstehen zwingt und nur allmählich abklingt. Verursacht durch plötzliche Volumenverschiebung in den kleinen Kreislauf. Manchmal Bronchospastik (Asthma cardiale). Bedrohlich Hinweis auf Linksherzversagen.
- **Stauungsbronchitis:** Chronischer, meist trockener Husten, der auf antibronchitische Behandlung nicht anspricht. Nachts oft verstärkt. Auch Stauungsblutungen kommen vor. Im Sputum Herzfehlerzellen.
- **Lungenödem:** Nach trockenem Husten einsetzende schwerste Dyspnoe mit beschleunigter, vertiefter Atmung unter Einsatz der Hilfsmuskulatur, begleitet von Erregung, Unruhe, Angst, Tachykardie, kaltem Schweiß, zentraler und peripherer Zyanose. Mittelblasige inspiratorische Rasselgeräusche bis in die oberen Lungenabschnitte, auch Spastik. Schaumiges, manchmal blutig tingiertes Sputum.

Rechtsherzinsuffizienz: Stauungszeichen im grossen Kreislauf:

- **Erhöhung des Venendrucks:** Durch Abflussbehinderung in den rechten Ventrikel. Erkennbar an fortgeleiteten Pulsationen der V. jugularis interna (die im Gegensatz zur V. jugularis externa ohne Zwischenschaltung von Venenklappen mit dem rechten Vorhof kommuniziert).
- **Hepatojugulärer Reflux:** Anstieg des Jugularvenendrucks bei Kompression des rechten oberen Abdomens mit der Hand, der normalerweise keinen Druckanstieg bewirkt. Ursachen des abnormen Druckanstiegs: Erhöhter Venentonus, und Verschiebung eines relativ großen Volumens aus dem blutüberfüllten Abdomen zum Herzen.
- **Halsvenenfüllung:** In aufrechter Haltung indirektes Zeichen eines erhöhten Vorhofdrucks, sofern keine Abflussbehinderung vor dem Herzen besteht (z.B. durch eine Struma).
- **Stauungsleber:** Lebervergrößerung, oft vor der Ausbildung peripherer Ödeme nachweisbar. Bei akuter Leberstauung Schmerzen durch Kapseldehnung. Abgrenzung gegen andere Ursachen der Lebervergrößerung durch positiven hepatojugulären Reflux, bei Trikuspidalinsuffizienz durch fortgeleiteten Jugularvenenpuls und sonographischen Nachweis erweiterter Lebervenen.
- **Aszites:** Durch langdauernde Druckerhöhung in den Lebervenen und den Venen, die das Peritoneum drainieren (Trikuspidalinsuffizienz, Pericarditis konstrictiva).
- **Intestinale Symptome:** Völlegefühl, Anorexie, Übelkeit, Meteorismus, Obstipation.
- **Renale Symptome:** Stauungsalbuminurie und -hämaturie.
- **Periphere Ödeme:** Durch Erhöhung des Venendrucks infolge mechanischer Abflussbehinderung und durch die kompensatorische renale Flüssigkeitsretention bedingt. In aufrechter Haltung an Knöcheln und Unterschenkeln, im Liegen über dem Kreuzbein, in schweren Fällen generalisiert (Anasarka).

Globalinsuffizienz: Summation der Stauungszeichen von Links- und Rechtsherzinsuffizienz. Als zusätzliches Symptom treten Pleuraergüsse auf. Die Pleurahöhlen werden von den Venen und Lymphgefäßen der viszeralen und der parietalen Pleura drainiert. Bei Linksherzinsuffizienz ausreichende Drainage durch die parietale Pleura. Bei Rechtsherzinsuffizienz kann eine starke Venendruckerhöhung (durch Erschwerung des venösen Abflusses und des Lymphabflusses aus dem Ductus thoracicus in die obere Hohlvene) zum Pleuraerguss und zur Dyspnoe führen. Meistens besteht bei Pleuraergüssen eine Globalinsuffizienz. Aus ungeklärten Gründen entwickeln sich Stauungsergüsse oft auf der rechten Seite zuerst bzw. stärker.

Kardiovaskuläre Symptome

Herzvergrößerung: Im dekompensierten Stadium in der Regel vorhanden, bei druckhypertrophierten Herzen (Aortenstenose, Hypertonie, HOCM, Cor pulmonale) später als bei volumenbelasteten (Aorteninsuffizienz, Trikuspidalinsuffizienz). Keine Vergrößerung bei ganz akuter Insuffizienz (Lungenembolie, Herzinfarkt) und bei Concretio pericardii. Linksverbreiterung perkutorisch und durch Palpation des Spitzenstoßes festzustellen. Bei Rechtshypertrophie parasternale und epigastrische Pulsationen. Genaue Analyse durch Röntgenbild und Echokardiogramm.

3. Herzton (protodiastolischer Galopprhythmus: Frühdiastolischer Füllungston bei überdehntem Ventrikel. Linksventrikulärer 3. Herzton niederfrequent, oft leise, am besten in Linksseitenlage über der Herzspitze und rechtsventrikulärer 3.Herzton links parasternal zu hören (Trikuspidalinsuffizienz).

Relative AV-Klappeninsuffizienz: Bei starker Kammerdilatation mit Erweiterung des Klappenringes Mitral- bzw. Trikuspidalinsuffizienz, bei letzterer atemabhängige Intensitätsschwankung des holosystolischen Refluxgeräusches.

Pulsus alternans: Abwechselnd folgen ein schwacher und ein kräftiger Herzschlag aufeinander mit entsprechendem Blutdruckunterschied. Nachweis durch Zunahme der Korotkow-Töne beim Ablassen des Manschettendruckes während der Blutdruckmessung. Differenzen von 10–20 mmHg. Zeichen einer schweren Kontraktilitätsstörung des linken Ventrikels.

Inadäquate Herzfrequenz: Ruhetachykardie und inadäquater Frequenzanstieg unter körperlicher Belastung als Zeichen der kompensatorischen Sympathikusstimulation und Vagushemmung.

Kutane Vasokonstriktion: Im Rahmen der Umverteilung des Minutenvolumens zugunsten der lebenswichtigen Organe. Die damit verbundene Behinderung der Wärmeabgabe kann subfebrile Temperaturen hervorrufen.

1.9.4 Apparative Diagnostik

Röntgenaufnahmen des Thorax in zwei Ebenen

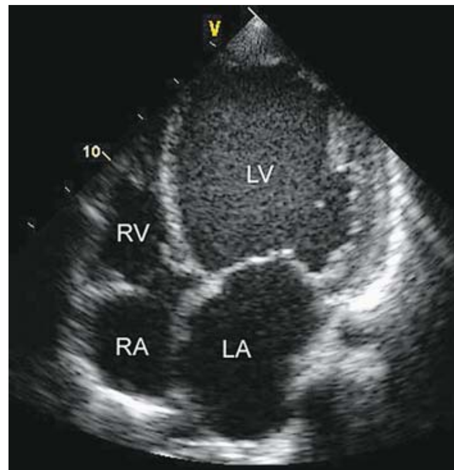
Herzbefunde: Erkennung des Ausmaßes der Herzdilatation und abnormer Konfigurationen der Herzsilhouette. Nachweis von Verkalkungen des Perikards, der Pleura, Lungenstauung und Pleuraergüssen.

Elektrokardiogramm (EKG)

Erfasst tachykarde und bradykarde zur Insuffizienz führende Rhythmusstörungen, frische Infarkte und alte Infarktnarben. Mittels Ergometrie sind Belastungsgrenzen zu objektivieren.

Echokardiographische Untersuchung

Ermöglicht eine umfassende Analyse der Anatomie und Hämodynamik des Herzens. Auf den Funktionsgrad ist aus dem Durchmesser des linken Ventrikels, der Ejektionsfraktion und der relativen systolischen Durchmesserverkürzung (FS) zu schließen. Die ◻ Abb. 1.63 zeigt im Echokardiogramm eines Patienten mit dekompensierter dilatativer Kardiomyopathie einen stark erweiterten dünnwandigen linken Ventrikel und eine Dilatation des linken Vorhofs. Mit der Dopplermessung des transmitralen Einflusses werden diastolische Funktionsstörungen erfasst.



◻ Abb. 1.63. Echokardiographischer 4-Kammerblick eines 50-jährigen Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (RA/LA = rechter/linker Vorhof, RV/LV = rechter/linker Ventrikel)

Rechtsherzeinschwemmkatheter

Die Durchführung in Ruhe und bei dosierter ergometrischer Belastung gibt Aufschluss über das Minutenvolumen, das bei insuffizienten Herzen nicht adäquat ansteigt. Bei Herzinsuffizienz werden Drucksteigerungen bzw. Stauungszeichen im kleinen Kreislauf und ein erhöhter enddiastolischer Füllungsdruck des linken Ventrikels erfasst. Der periphere Widerstand lässt sich bestimmen. In der Intensivmedizin kann der pulmonale Kapillardrucks (PCP) fortlaufend kontrolliert werden.

1.9.5 Laboruntersuchungen

Frühindikator der Herzinsuffizienz ist ein erhöhter BNP-Spiegel. Bestimmt wird häufig der aminoterminale Abschnitt des Prohormons (NT-proBNT), der neben BNP mit höherer Halbwertszeit zirkuliert. Die ◻ Abb. 1.64 zeigt die Korrelation zwischen NT-pro-BNP-Konzentrationen und NYHA-Klassen der Herzinsuffizienz. In der NYHA-Klasse IV können die NT-pro-BNP-Konzentrationen auf >5.000 pg/ml steigen.

1.9.6 Therapie

Die Herzinsuffizienz ist ein progredientes Leiden. Es schreitet mit zunehmender Geschwindigkeit fort. In einigen Fällen kann es durch rechtzeitige kausale Therapie der zugrunde liegenden Herzkrankheit abgewendet, behoben oder stark verlangsamt werden. Dazu gehören z.B. operable angeborene und erworbene Vitien, ischämische Kardiomyopathien, Myokarditiden und Hypertonien.

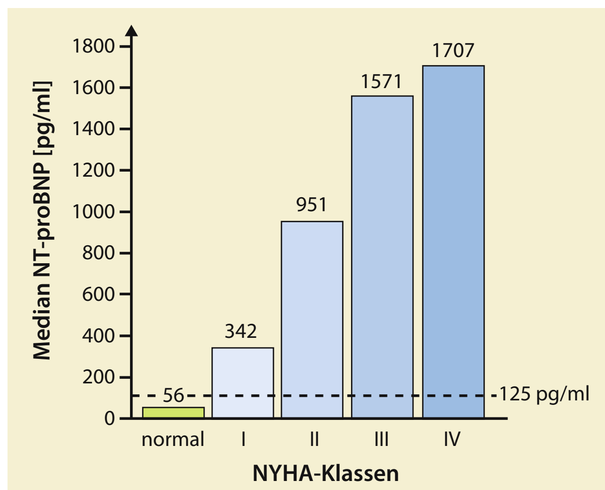


Abb. 1.64. NT-proBNP-Werte korrelieren mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz. Je höher der NT-proBNP-Wert, desto schwerer die Erkrankung und desto schlechter die Prognose (Roche Diagnostics)

In den nicht reparablen Fällen ist es am wichtigsten, das Herz dauerhaft zu entlasten. Das beginnt mit der Beschränkung körperlicher Aktivitäten im häuslichen und beruflichen Alltag und kann einen Berufswechsel oder die vorzeitige Berentung notwendig machen. Auf jeden Fall sind erschöpfende körperliche Anstrengungen und übermäßiger psychischer Stress zu vermeiden. Zu achten ist auf ausgiebige Nachtruhe und Ruhepausen am Tage. Die Ernährung sollte salzarm und nicht überkalorisch sein. Große Mahlzeiten sind zu vermeiden, weil sie den Kreislauf belasten. Übergewicht ist längerfristig zu reduzieren. Wenn trotz optimaler medikamentöser Therapie die NYHA-Klasse IV erreicht ist, kann manchmal eine strikte wochenlange Bettruhe noch zu erstaunlicher Besserung führen, wie man es bei hospitalisierten Kandidaten für eine Herztransplantation beobachtet hat.

Medikamentöse Therapie

Die Mehrzahl der Patienten in den NYHA-Klassen I und II der Herzinsuffizienz wird mit einem Programm körperlicher Entlastung und diätetischer Vorsorge auskommen. Viele Patienten werden sogar keine ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen. Es sollte aber schon bald mit einer protektiven medikamentösen Therapie begonnen werden.

Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Systems

Mit der Ausschaltung des Angiotensin II senken sie den peripheren Widerstand und damit das Afterload. Mit der Drosselung der Aldosteronsekretion wirken sie einer Hypervolämie entgegen und vermindern das Präload des Herzens. Als wichtiger Effekt kommt hinzu, dass sie durch Hemmung des lokalen Renin-Angiotensin-Systems Hypertrophie und Fibrose des Herzmuskels (nachteiliges Remodeling nach Infarkt) hemmen. Kürzlich wurde gezeigt, dass sie auch die Aktivierung von Blutmonozyten (zur Adhärenz am Endothel und wahrscheinlich zur Freisetzung von Zytokinen) unterdrücken. Wegen dieser Eigenschaften sind die Inhibitoren des RAAS in allen Stadien der Herzinsuffizienz indiziert und bei vorgeschädigten Herzen und Hypertonie schon zur Prophylaxe. Bei zu hoher Dosierung drohen Blutdruckabfall, Hyperkaliämie und Einschränkung der Nierenfunktion. Das Serumkreatinin sollte nicht über 2,5 mg/dl steigen.

Die beiden Substanzklassen ACE-Blocker und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sind in ihrer Wirkung gleichwertig. Letztere, die AT_1-Rezeptor-Antagonisten haben jedoch den Vorteil, keinen chronischen Hustenreiz zu verursachen, den die ACE-Blocker in bis zu 20% der Fälle auslösen.

ACE-Blocker

- **Captopril:** Initialdosis 6,25 mg, Maximaldosis bis 4-mal 50–100 mg/Tag.
- **Enalapril-Maleat:** Initialdosis 2-mal 2,5 mg/Tag, Maximaldosis 2-mal 10–20 mg/Tag.
- **Lisinopril:** Initialdosis 1-mal 2,5–5 mg/Tag, Maximaldosis 1-mal 10–20 mg/Tag.

Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten

- **Lorsartan:** Initialdosis 1-mal 12,5 mg/Tag, Maximaldosis 1-mal 50 mg/Tag.
- **Irbesartan:** Initialdosis 1-mal 75 mg/Tag, Maximaldosis 300 mg/Tag.
- **Valsartan:** Initialdosis 1-mal 80 mg/Tag, Maximaldosis 1-mal 16 mg/Tag.
- **Candesartan:** Initialdosis 1-mal 4 mg/Tag, Maximaldosis 1-mal 16 m/Tag.

Diuretika

Ihr Einsatz erfolgt zur Verhinderung oder Beseitigung von Ödemen. Sie wirken der renalen Wasser- und Salzretention bei der Herzinsuffizienz entgegen, die umso stärker wird, je weiter das Herzminutenvolumen absinkt. Patienten mit kardialen Ödemen trinken viel, weil die Verkleinerung des arteriellen Blutvolumens das Durstzentrum im Zwischenhirn stimuliert. Auf diese Weise wird die Ödembildung im Sinne eines Circulus vitiosus gefördert.

Die Auswahl des Diuretikum richtet sich nach dem Schweregrad der Ödeme bzw. Stauungszeichen und nach der Nierenfunktion.

Thiazide: Genügen in leichten bis mittelschweren Fällen.
- Hydrochlorothiazid: Intialdosis 1-mal 25 mg/Tag, Maximaldosis 1-mal 100 mg/Tag.
- Chlorthalidon: Initialdosis 1-mal 50 mg/Tag, Maximaldosis 100 mg/Tag.
- Am besten werden Thiazide mit einem kaliumsparenden Diuretikum kombiniert.

Kombinationspräparate:
- Dytide H: (Hydrochlorothiazid 25 mg + Triampteren 50 mg) 1-mal 1–2 Tabl./Tag.
- Moduretik: (Hydrochlorothiazid 25 mg + Amilorid 2,5 mg) 1-mal 1–2 Tabl./Tag.

Schleifendiuretika: Indiziert in schweren Fällen und bei eingeschränkter Nierenfunktion.
- Furosemid: Initialdosis 1–2-mal 20–40 mg/Tag p.o. oder 20 mg i.v., Maximaldosis 400 mg/Tag p.o. oder 400 mg i.v./Tag mit Perfusor (nicht bei dekompensierter Aortenstenose!).
- Torasemid: Initialdosis 1–2-mal 10 mg/Tag p.o. oder 0,5 mg i.v., Maximaldosis 200 mg/Tag p.o. oder i.v. mit Perfusor/24 Std.

Aldosteronantagonisten

In einer Studie an 1663 Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II und IV (RALES-Studie) wurde unter Standardmedikation (ACE-Blocker plus Schleifendiuretikum) die zusätzliche Gabe von Spironolacton (12,5–25 mg/Tag) gegen Plazebo getestet. Ergebnis: In der Spironolacton-Gruppe besserten sich die Symptome signifikant, und das Mortalitätsrisiko ging gegenüber der Plazebo-Gruppe um 30% zurück. Zu erklären ist dieser Effekt zum einen damit, dass erhöhte Aldosteronspiegel den Herzmuskel schädigen und fibrosefördernd wirken. Zum anderen ist anzuführen, dass Aldosteron erst durch spezifische Antagonisten ausgeschaltet wird, weil die Plasmakonzentrationen unter langfristiger Behandlung mit ACE-Blockern nicht zurückgehen. Neuerdings steht mit Eplerenon ein Aldosteronantagonist zur Verfügung, der keine hormonalen Nebenwirkungen hat und deshalb vor allem für Frauen zu empfehlen ist. Unter Beachtung des Kaliumspiegels und der Nierenfunktion (Serumkreatinin) sollten niedrig dosierte Aldosteronantagonisten jetzt in den NYHA-Stadien III und IV prinzipiell eingesetzt werden.

β-Adrenorezeptor-Antagonisten (β-Blocker)

Wirkungsmechanismus: Die Steigerung des Sympathikustonus mit Frequenzanstieg und positiv inotropem Effekt ist ein wichtiger Kompensationsmechanismus bei akuter Herzinsuffizienz. Deshalb kann eine Volldosis von β-Rezeptorenblockern bei Herzinsuffizienz leicht zur akuten Dekompensation führen. Bei chronischer Herzinsuffizienz wirkt sich dagegen ein permanent erhöhter Tonus des adrenergen Nervensystems schädlich aus. Die stärksten nachteiligen Effekte werden von Noradrenalin über die β_1-Rezeptoren vermittelt (Myotoxizität, Apotose, Myozytenwachstum), während positive Inotropie und Chronotropie über β_1- und β_2-Rezeptoren mit gleicher Intensität induziert werden. Mit fortschreitender Herzinsuffizienz nimmt der Anteil der β1-Rezeptoren ab, der bei Gesunden >70% beträgt. Das Verhältnis β_1:β_2:α_1 liegt zuletzt bei 2:1:1.

Die protektive Wirkung von β-Blockern zeigte sich, als bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (NYHA II und III), die durch Diuretika, ACE-Blocker und Digitalis stabilisiert waren, langsam steigende Dosen von β_1-Blockern gegeben wurden. Zu verzeichnen war eine Besserung der klinischen Symptome und ein Rückgang der Gesamttodesfälle sowie des akuten Todes. Auch die Häufigkeit der Rehospitalisierung wegen Dekompensation ging zurück. Ein positiv-inotroper Effekt über β_2-Rezeptoren bleibt erhalten.

Präparate und Dosierungen: Als klinisch geeignet erwiesen sich in zahlreichen Studien selektive β_1-Rezeptor-Antagonisten (Metoprolol-Succinat, Bisoprolol) und β-Blocker-Vasodilatoren (Carvedilol, Bucindolol). Erstere werden bei Herzinsuffizienz toleriert, weil β_2- und α_1-Rezeptoren nicht blockiert werden und weiter positiv-inotrope adrenerge Stimulation vermitteln. Letztere, zwei nichtselektive β-Blocker, weil der relativ mäßige negativ-inotrope Effekt durch die Vasodilation kompensiert wird, die das Afterload senkt.

Für alle β-Blocker gilt, dass ihre Anwendung bei der Herzinsuffizienz mit extrem niedrigen Dosierungen (1/8 bis 1/16 der Zieldosis) begonnen werden muss mit vorsichtiger Steigerung in Abständen von 1–2 Wochen. Die hohe Zieldosis ist erforderlich, um die β_1-Rezeptoren weitgehend auszuschalten. Die Zieldosis muss auf Dauer beibehalten werden. Der therapeutische Effekt stellt sich erst im Laufe einiger Monate ein.
- Metoprolol-Succinat (Beloc-Zok): Initialdosis 1-mal 12,5 mg/Tag, Zieldosis 1-mal 190 mg/Tag.
- Bisoprolol (Concor): Initialdosis 1-mal 1,25 mg/Tag, Zieldosis 1-mal 5 mg/Tag (<75 bis 80 kg), 10 m/Tag (75 bis >85 kg).
- Carvedilol (Dilatrend): Initialdosis 2-mal 3,125 mg/Tag, Zieldosis 2-mal 25 mg/Tag (<75 bis 85 kg), 2-mal 50 mg/Tag (75 bis >85 kg). Das Mittel scheint bei NYHA III etwas vorteilhafter zu sein, führt aber leichter zur Hypotonie.

Indikationen: Bei Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II und III, bei euvolämischen Patienten der Klasse IV. Bei Dekompensation unter β-Blockade sind Phosphodiesterase-Inhibitoren angezeigt (s. unten), da sie nicht antagonisiert werden.

Kontraindikationen: Bradykardie, AV-Leitungsstörungen, Bradykardie, hydropische Herzinsuffizienz.

Herzglykoside (Digitalis)

Bei der Herzinsuffizienz werden sie zur Steigerung der Inotropie des Myokards und zur Verlangsamung der Kammerfrequenz bei Vorhofflimmern und Vorhofflattern angewendet.

Wirkungsmechanismus: Die positive Inotropie beruht auf einer Vergrößerung des intrazellulären Calciumpools, die während der Systole zur gesteigerten Freisetzung von Ca^{++} aus dem zytoplasmatischen Retikulum führt. Induziert wird die Calciumanreicherung durch die selektive Hemmung der Na^+/K^+-ATPase in der Zellmembran, die einen Anstieg der intrazellulären Na^+-Konzentration, zur Folge hat. Der erhöhte Na^+-Spiegel steigert

die Aktivität der ebenfalls in der Zellmembran lokalisierten Na^+/Ca^{++}-ATPase, so dass es im Austausch gegen Na^+ zu einem verstärkten Ca^{++}-Einstrom in die Zelle kommt.

Der inhibierende Effekt auf den Sinus- und den AV-Knoten kommt durch eine Steigerung der efferenten Vagusimpulse mit entsprechend vermehrter Freisetzung von Acetylcholin zustande. Acetylcholin erhöht die K^+-Permeabilität der Zellmembran und bewirkt dadurch eine Hyperpolarisation, die zur Verlangsamung der Depolarisation und der Erregungsleitung führt.

Therapeutischer Nutzen: Digitalis ist ein wichtiges Mittel zur Normalisierung der Herzfrequenz bei tachykardem Vorhofflimmern und Vorhofflattern. Beide können eine Herzinsuffizienz herbeiführen oder verschlimmern. Bei einer Herzinsuffizienz mit Sinusrhythmus reduziert Digitalis die Symptome und die Häufigkeit der Krankenhausbehandlungen. Die Überlebensdauer der Patienten wird kontrollierten Studien zufolge jedoch nicht verlängert. Die Anwendung erfolgt in den NYHA-Klassen III und IV. Die gebräuchlichen Vertreter der Digitalisglykoside sind Digoxin und Digitoxin.

Pharmakokinetik und Dosierung: Digitalisglykoside kumulieren im Körper und werden erst nach Speicherung bestimmter Mengen therapeutisch wirksam. Nach der Aufsättigung muss die tägliche Abklingquote durch die Erhaltungsdosis ersetzt werden. Anhand der Plasmaspiegel kann die Dosierung kontrolliert werden.

1. **Digoxin und Derivate (Acetyldigoxin, β-Methyldigoxin):** Applikation per os oder intravenös. Enterale Resorption 50–80%. Renale Ausscheidung 70%. Tägliche Abklingquote 30%. Aufsättigung mit Digoxin: 2-mal 0,25 mg/Tag p.o. für 3 Tage oder 2-mal 0,25 mg/Tag i.v. für 2 Tage. Erhaltungsdosis 1-mal 0,25–0,375 mg/Tag. Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion. Therapeutische Serumspiegel 0,9–2,0 ng/ml. Nach neueren Studien sollte ein Spiegel von 1,2 ng/ml nicht überschritten werden. Vom Acetyldigoxin (Novodigal) gibt es Tabletten zu 0,1 und 0,2 mg und Ampullen zu 0,4 mg.
2. **Digitoxin:** Applikation per os, selten intravenös. Enterale Resorption 90–100%. Renale Ausscheidung 25%. Tägliche Abklingquote 10%. Aufsättigung: 3-mal 0,05–0,1 mg/Tag p.o. für 3–5 Tage. Therapeutische Plasmakonzentrationen 10–30 ng/ml (wegen starker Bindung an Plasmaproteine höher als für Digoxin). Erhaltungsdosis durchschnittlich 0,07 mg. Keine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion. Wegen niedriger Abklingquote schlechter steuerbar als Digoxin.

Digitalisintoxikation: Entsteht bei Überdosierung oder verminderter Digitalistoleranz (organische Herzerkrankungen, hohes Alter, Hypokaliämie, Hypothyreose).

- **Kardiale Symptome:** Sinusbradykardie, SA-Block, AV-Block unterschiedlichen Grades, Vorhofextrasystolen, Vorhof- und Knotentachykardien, Vorhofflimmern, Kammerextrasystolen, Kammertachykardien, auch Kammerflimmern. Diese Symptome sind unspezifisch, verschwinden aber nach Dosiskorrektur oder Absetzen des Digitalispräparates.
- **Extrakardiale Symptome:** Anorexie, Übelkeit, Erbrechen durch Reizung medullärer Zentren. Gelbsehen, Kopfschmerzen, Müdigkeit, depressive Verstimmung.
- **Therapie:** Digitalis absetzen oder niedriger dosieren. Kaliummangel ausgleichen. Gegen Bradykardie und Erregungsleitungsstörungen Atropin. Bei Tachykardien Lidocain oder Phenytoin. In den schwersten Intoxikationsfällen Neutralisierung des Digoxin mit spezifischen Antikörpern.

Katecholamine

Diese Sympathikomimetika von stark positiv inotroper Wirksamkeit werden nur bei akuter Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock und im Endstadium der chronischen Herzinsuffizienz eingesetzt, wenn alle anderen Möglichkeiten der medikamentösen Therapie ausgeschöpft sind. Sie können nur intravenös appliziert werden.

Dobutamin: Verbessert die Ventrikelfunktion durch direkte Stimulation der β_1- und β_2-Rezeptoren des Myokards. Die β_1-Rezeptoren des Sinusknotens werden kaum stimuliert, so dass die Herzfrequenz nur wenig zunimmt. Der periphere Widerstand ändert sich kaum, weil neben vasokonstriktorischen α_1-Rezeptoren auch vasodilatorische β_2-Rezeptoren stimuliert werden. Die Applikation erfolgt durch kontinuierliche Infusion (2,5–10 µg/kg/min). Anwendung bei akuter und bei schwer dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz. Nach mehrtägiger Infusion lässt die Wirkung nach. Intermittierende Kurzzeitinfusionen bleiben dagegen effektiv.

Dopamin: Die kardiovaskulären Effekte des Dopamin sind dosisabhängig:

- **Niedrige Dosis (1,5–3,5 µg/kg/min):** Durch Stimulation vaskulärer D_1-dopaminerger Rezeptoren Vasodilatation im renalen, koronaren und mesenterialen Flussbett. Steigerung der Diurese und Na^+-Ausscheidung.
- **Mittlere Dosis (4–10 µg/kg/min):** Positiv inotrope Wirkung durch direkte Stimulation beider β-Rezeptoren am Myokard und Noradrenalinfreisetzung an den sympathischen Nervenenden, die auch den Blutdruck und die Herzfrequenz erhöht.
- **Hohe Dosis (10,5–21,5 µg/kg/min):** Bewirkt durch direkte Stimulation der vaskulären α_1-Rezeptoren eine periphere Vasokonstriktion mit Blutdruckanstieg und Drosselung der Nierendurchblutung. Der positiv inotrope Effekt des Dobutamin ist stärker als der des Dopamin. Letztes wird in mittlerer bis hoher Dosierung eingesetzt, wenn der Blutdruck abgefallen ist. Oft werden beide Katecholamine kombiniert.

Phosphodiesterase-Inhibitoren

Sie verzögern den Abbau des intrazellulären cAMP, das der second messenger der adrenalen Stimulation ist. Durch Steigerung der Kontraktilität des Herzens bei gleichzeitiger Absenkung des peripheren Widerstands wird das Herzzeitvolumen vergrößert. Verfügbar sind Milrinom und Enoximon. Die Applikation erfolgt durch Infusion. Anwendung beim Versagen der Katecholamine, mit denen sie kombiniert werden können.

Vasodilatoren

Bei schwerer Herzinsuffizienz kann es zu einer massiven, gegen ACE-Blocker resistenten Vasokonstriktion kommen. Dabei spielt vielleicht die Freisetzung von Endothelin aus geschädigten Endothelzellen eine Rolle. In diesen Fällen werden starke Vasodilatoren eingesetzt, von denen zwei genannt seien:

- **Natrium-Nitroprussid:** Infusion mit 0,1–3,0 µ g/kg/min. Die Wirkung setzt sehr schnell ein ist kurzdauernd.
- **Nitroglyzerin:** Infusion zunächst mit 20 µg/min, dann schrittweise erhöhen auf maximal 400 µg/kg/min.

Biventrikuläre Elektrostimulation

Bei intraventrikulären Leitungsstörungen, speziell beim Linksschenkelblock erfolg die Kontraktion der Ventrikel nicht mehr völlig synchron. Das trägt im Falle einer Herzinsuffizienz deutlich zur Verminderung der Herzleistung bei. Die Resynchronisation gelingt durch biventrikuläre Elektrostimulation. Dazu werden drei Schrittmacherelektroden gelegt, eine in den rechten Vorhof, eine in den rechten Ventrikel und die dritte in den Koronarsinus, die von dort den linken Ventrikel stimuliert (Abb. 1.65). Erzielt wird eine Steigerung der Ejektionsfraktion und eine Verbesserung um eine oder zwei NYHA-Klassen. Häufig bildet sich auch eine relative Mitralinsuffizienz um ein bis zwei Schweregrade zurück.

Assistierte Zirkulation und Kunstherz

Intraaortale Ballon-Gegenpulsation (IABP)

Die schon 1953 eingeführte Technik ist leicht anzuwenden und hat wenig Komplikationen.

Indikationen: Kardiogener Schock nach Herzinfarkt, Infarktkomplikationen (Septumperforation, akute Mitralinsuffizienz durch Papillarmuskelabriss), low-output-Syndrom nach Herzoperationen, Das Herzminutenvolumen kann um 10–20% gesteigert werden. Anwendungsdauer 24–48 Stunden.

Kontraindikationen: Aorteninsuffizienz und Aortenaneurysma.

Ventrikuläre Assistenzsysteme

Es handelt sich um Blutpumpen, die das Herz durch komplette Aufrechterhaltung des großen, kleinen oder gesamten Kreislaufs entlasten. Sie können nur am freigelegten Herzen mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine installiert werden.

- **Linksventrikuläre Assistenzsysteme (Linksherzbypass):** Das Blut wird nach Kanülierung des linken Vorhofes oder der Spitzenregion des linken Ventrikels in die Aorta ascendens gepumpt.
- **Rechtsventrikuläre Assistenzsysteme (Rechtsherzbypass):** Das Blut wird nach Kanülierung des rechten Vorhofes in den Hauptstamm der Pulmonalarterie gepumpt.
- **Biventrikuläre Assistenzsysteme:** Kombination der beiden Assistenzsysteme.

Primär erfolgte der Einsatz der ventrikulären Assistenzsysteme beim kardialen Postkardiotomieschock, wenn die Patienten nicht von der Herz-Lungen-Maschine abgehängt werden konnten. Zur passageren Assistenz, für mehrere Stunden bis zu wenigen Tagen werden kontinuierliche Zentrifugalpumpen und pulsatile pneumatische Membranpumpen benutzt.



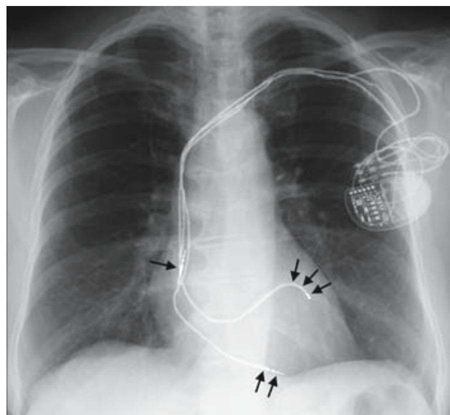


Abb. 1.65. Röntgenthorax eines 45-jährigen Patienten mit schwerer dilatativer Kardiomyopathie links vor und rechts 6 Monate nach kardialer Resynchronisationstherapie (CRT) mittels eines biventrikulären Schrittmachersystems (1 Pfeil = Vorhofelektrode, 2 Pfeile = Ventrikelelektrode, 3 Pfeile = Koronarsinuselektrode)

Seit sich die Herztransplantation als definitive Therapie der Herzinsuffizienz etabliert hat, werden die ventrikulären Assistenzsysteme bei bedrohten Patienten der Warteliste als Bridge-to-Transplantation installiert. Langfristig, über mehrere Monate, einsetzbare Systeme sind die extrakorporale pneumatische Thoratec-Pumpe (für linksventrikuläre, rechtsventrikuläre und biventrikuläre Assistenz) und voll implantierbare elektrische linksventrikuläre Assistenzsysteme. Bei letzteren erfolgt die Energiezufuhr transkutan mittels einer Magnetspule oder über transkutane Kabel, die mit einer tragbaren Steuer- und Batterieeinheit verbunden sind.

Kunstherz

Die Implantation eines künstlichen Herzens als Langzeitherzersatz erfolgte erstmals 1983. Damit wurden bei 5 Patienten Überlebenszeiten bis zu 622 Tagen erzielt. Inzwischen gibt es verschiedene pneumatische und elektrische Kunstherzen, die anstelle des Herzens an die großen Gefäße angeschlossen werden. Man wendet sie aber nur noch als Bridge-to-Transplantation an. Die Ergebnisse scheinen dabei weniger gut zu sein als mit den implantierbaren linksventrikulären Assistenzsystemen.

Linksventrikuläre Aneurysmaresektion

Große linksventrikuläre Aneurysmen sind gewöhnlich anterolateral lokalisiert. Sie entstehen nach Herzinfarkt und gehen in 50% der Fälle mit einer Herzinsuffizienz einher, da sich die vernarbte Aneurysmawand nicht an der Kontraktion beteiligt. Weitere Komplikationen: Angina pectoris, relative Mitralinsuffizienz, tachykarde Rhythmusstörungen, Wandthromben. In diesen Fällen ist die Resektion des Aneurysmas indiziert (Dor-Plastik), meistens in Verbindung mit einer kompletten Revaskularisation. Die Rekonstruktion des linken Ventrikels führt in 80% der Fälle zu einer deutlichen Besserung der Symptome und der kardialen Funktion. Die Überlebensrate nach 5 Jahren liegt bei 84%.

Herztransplantation

Dank verbesserter Verfahren der Immunsuppression hat sich die Herztranplantation zu einer etablierten Therapie der terminalen Herzinsuffizienz entwickelt. Anders als bei der Nierentransplantation genügt es, wenn Spender und Empfänger in den ABO-Blutgruppen übereinstimmen. In Deutschland werden jährlich über 500 Herztransplantationen durchgeführt. Die Überlebensrate beträgt nach einem Jahr 80–85%, nach 5 Jahren etwa 70%, nach 10 Jahren etwa 50%. Leider bedingt der Mangel an Spenderherzen Wartezeiten von 12–18 Monaten, die viele Patienten nicht überleben.

Indikationen: Irreversible terminale Herzerkrankungen, die weder medikamentös noch durch konventionelle operative Maßnahmen gebessert werden können. Etwa 50% entfallen auf die dilatative Kardiomyopathie, 40% auf koronare Herzerkrankungen im Endstadium, 10% auf kongenitale und erworbene Vitien.

Kontraindikationen: Erhöhter Lungengefäßwiderstand (würde eine Herz-Lungen-Transplantation erfordern), akute und chronische Infektionen, Malignome oder Systemerkrankungen mit schlechter Prognose, ausgedehnte Lungenparenchymerkrankungen, Leberinsuffizienz, akute peptische Ulzera, bestehende Drogen- oder Alkoholabhängigkeit.

Chirurgische Technik: Exzision des Empfängerherzens auf Vorhofebene, Durchtrennung der Aorta ascendens und der A. pulmonalis. Anastomosierung des Spenderherzens, zuerst am linken, danach am rechten Vorhof. Zuletzt Verbindung von A. pulmonalis und Aorta ascendens. Variante: Bikavale Anastomose, also Exzision des rechten Vorhofes und des linken Vorhofes bis auf das Einmündungsgebiet der Lungenvenen.

Immunsuppression: Standard ist die Kombination von Cyclosporin A, Azathioprin und Prednisolon. Gegen akute Abstoßungsreaktionen werden auch Antikörper gegen T-Lymphozyten eingesetzt. Neuere Immunsuppressiva sind Tacrolimus (für Cyclosporin A) und Mofetil (für Azathioprin).

Komplikationen nach Herztransplantation:

- **Abstoßungsreaktionen:** Am häufigsten in den ersten 4 Wochen, später zunehmend seltener. Sicherster Nachweis durch endomykardiale Biopsie über die rechte V. jugularis interna aus dem rechten Ventrikel. Behandlung mit Glukokortikoidstoß.
- **Infektionen:** Am häufigsten durch Zytomegalievirus und Pneumocystis carinii.
- **Transplantationsvaskulopathie:** Arteriosklerose der Kranzgefäße auf dem Boden einer immunologischen Intimaschädigung. Inzidenz 5–10% pro Jahr. Nach 5 Jahren weisen 40–50% der Patienten angiographische Veränderungen auf. Statine wirken hier besonders günstig.

1.10 Rhythmusstörungen des Herzens

1.10.1 Normale Reizbildung und Erregungsleitung

Spezifisches Muskelsystem des Herzens

Das spezifische Muskelsystem dient der Reizbildung und Erregungsleitung (Reizleitungssystem) und gliedert sich in die folgend beschriebenen Bereiche (Abb. 1.66).

Sinusknoten (Sinuatrialknoten)

Physiologischer Schrittmacher des Herzens, der im Winkel zwischen V. cava superior und dem Dach des rechten Vorhofes lokalisiert ist (Abb. 1.66).

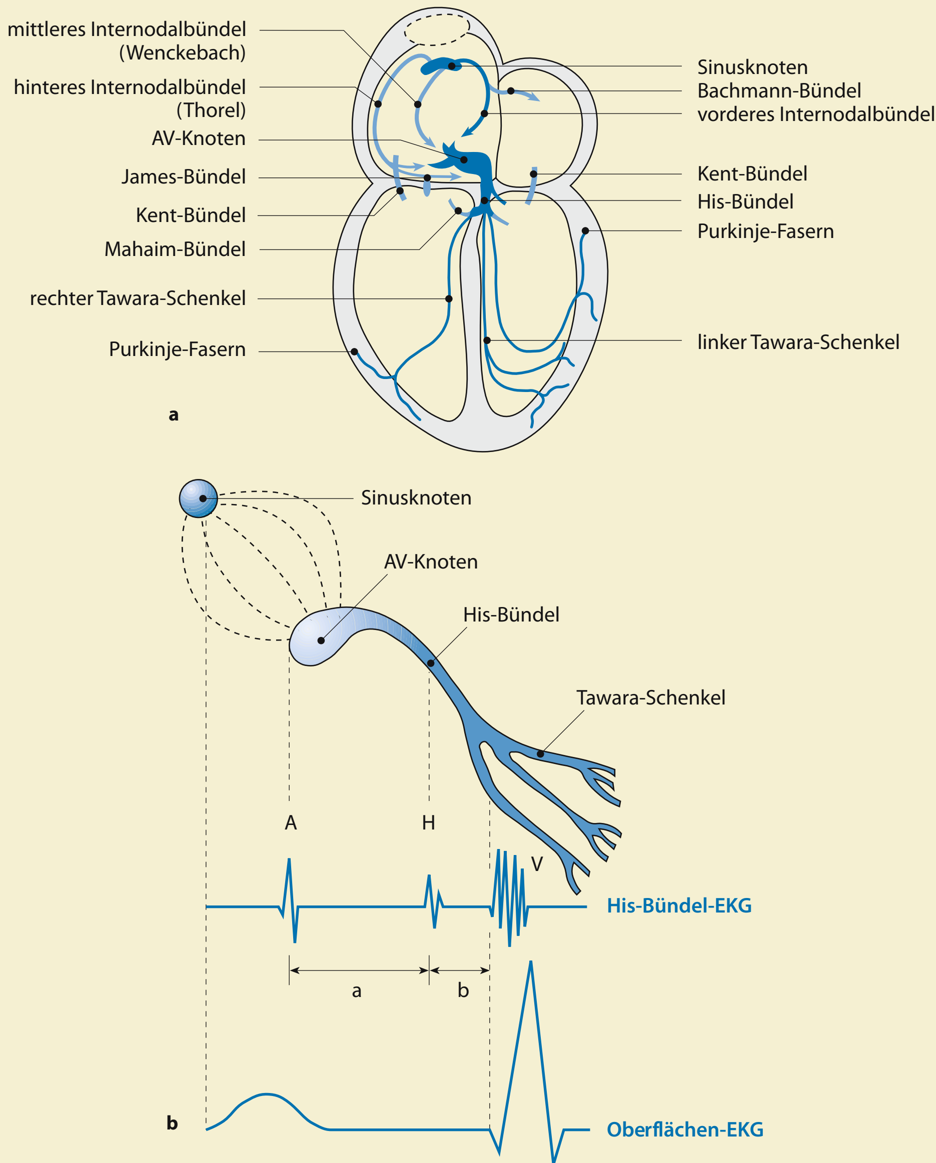


Abb. 1.66a, b. Spezifisches Muskelsystem des Herzens: **a** Reizleitungssystem mit akzessorischen Strukturen, **b** His-Bündel- und Oberflächen-EKG

Atriale Leitungsbahnen

Spezifische, die Erregung beschleunigt leitende Fasern zwischen Sinusknoten und AV-Knoten sowie zwischen beiden Vorhöfen (Abb. 1.66).

AV-Knoten

Lokalisiert am Boden des rechten Vorhofes neben dem Vorhofseptum. Enthält Verbindungsfasern zum Vorhof und eigentliche Knotenfasern und Übergangsfasern zum His-Bündel, die das Trigonum dextrum durchsetzen. An allen übrigen Stellen sind die Vorhöfe durch das Herzskelett gegen die Kammern elektrisch isoliert (Abb. 1.66).

His-Purkinje-System

Es besteht aus dicken, schnell leitenden **Purkinje-Fasern** und erstreckt sich vom **His-Bündel** über die beiden **Tawara-Schenkel** zum subendokardialen Netz der Purkinje-Fasern und von dort mit seinen Endaufzweigungen bis in das innere Wanddrittel der

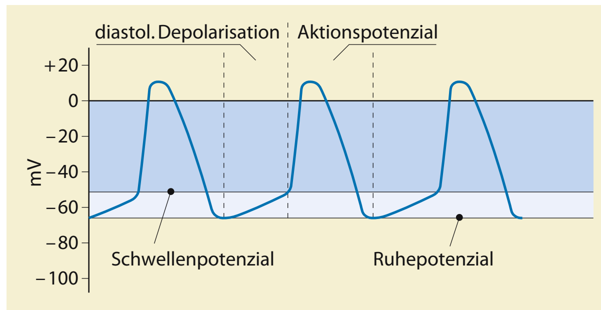


Abb. 1.67. Schrittmacherfunktion des Sinusknotens: spontane diastolische Depolarisation und Aktionspotenzial

Kammern. Der rechte Tawara-Schenkel ist einsträngig, der linke teilt sich in einen breiten hinteren und schmalen vorderen Ast. Die Fasern des spezifischen Muskelsystems stehen mit denen des Arbeitsmyokards der Vorhöfe und Kammern in synzytialer Verbindung (Abb. 1.66).

Schrittmacherfunktion (Automatie)

Sinusknoten

Zur Impulsbildung ist der Sinusknoten durch spontane Depolarisation befähigt. Das elektrische Ruhepotenzial der Sinusfasern, die keine kontraktilen Fibrillen enthalten, ist mit −55 mVolt relativ niedrig. Wie die transmembrane Potenzialmessung in der Abb. 1.67 zeigt, bleibt es in der Diastole nicht konstant, sondern nimmt durch den Einstrom von Na^+ kontinuierlich ab. Wenn das Schwellenpotenzial (−40 mVolt) erreicht ist, öffnen sich in der Zellmembran Calcium-Natrium-Kanäle. Durch den Einstrom beider Kationen wird das Aktionspotenzial ausgelöst, das sich aus Depolarisation und Repolarisation zusammensetzt. Die Repolarisation resultiert aus dem Stopp des Na^+-Einstroms und der Auswärtsdiffusion von K^+ (▶ Kap. 1.8.6). Der Sinusknoten wird vom Sympathikus und Vagus innerviert. Adrenerge Stimulation beschleunigt, cholinerge Stimulation verlangsamt die Eigenfrequenz des Schrittmachers.

Nachgeordnete Schrittmacher

Auch der proximale Abschnitt des **His-Bündels** (sekundäres Reizbildungszentrum) und die **His-Purkinje-Fasern** (tertiäres Reizbildungszentrum) sind zur **Automatie** (Selbsterregung) befähigt. Ihre **Impulsfrequenz** beträgt aber nur **40–60** bzw. **15–40/min,** da sie ein höheres Ruhepotenzial haben und in der Diastole langsamer spontan depolarisieren. Sie werden normalerweise vom Aktionspotenzial des Sinusknotens entladen, bevor sie einen Impuls bilden können. Erst wenn der Sinusknoten ausfällt oder blockiert wird, übernehmen nachgeordnete Schrittmacher die Steuerung der Herzfrequenz. Dem Arbeitsmyokard fehlt normalerweise die Automatieeigenschaft. Es wird durch das fortgeleitete Aktionspotenzial depolarisiert.

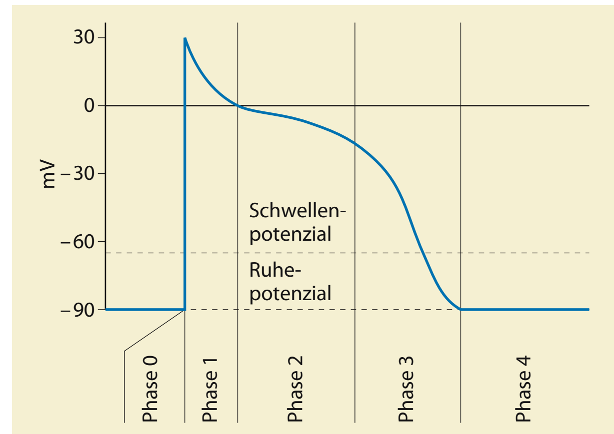


Abb. 1.68. Aktionspotenzial der Arbeitsmyokardfaser

Ruhe- und Aktionspotenzial des Arbeitsmyokards

Das **Ruhepotenzial** einer Zelle des Arbeitsmyokard liegt mit −90 mV nahe am K^+-Gleichgewichtspotenzial.
Der Ablauf des **Aktionspotenzial** ist in Abb. 1.68 dargestellt:
- der schnellen Depolarisation (Phase 1) folgt
- die langsame (Phase 2) und die schnelle (Phase 3) Repolarisation
- das Ruhepotenzial (Phase 4) entspricht dem diastolischen Potenzial und bleibt im Gegensatz zu den Schrittmacherzellen konstant. Es kann zu Anfang eine kurze negative Nachschwankung (Hyperpolarisation) aufweisen, die im EKG einer U-Welle entspricht.

Erregungsleitung

Nach der Depolarisation in den Sinusknotenfasern fließt ein positiver Ionenstrom (Ca^{++}) durch die Ionenkanäle (Nexus) der Glanzstreifen, die an der Kontaktzone zwischen den Herzmuskelfasern liegen. Er hebt das Ruhepotenzial in den angrenzenden Fasern zum Schwellenpotenzial an und bringt damit auch diese zur Depolarisation. Auf diese Weise breitet sich die Erregung über das ganze Herz aus.

Die vom Sinusknoten ausgehende Erregung erreicht den AV-Knoten über schnell leitende spezifische Bahnen, bevor die Erregungsausbreitung durch das langsam leitende Arbeitsmyokard der Vorhöfe beendet ist. Im AV-Knoten wird die Erregungsleitung stark verzögert, damit die Kammern nicht vor Ablauf der Vorhofkontraktion erregt werden. Nach Austritt aus dem AV-Knoten wird die Erregung mit hoher Geschwindigkeit (2,5 m/s) über das His-Bündel und die Tawara-Schenkel in beide Kammern fortgeleitet.

Erregbarkeit

Erregbarkeit ist die Fähigkeit der Herzmuskelfasern, auf einen Impuls (der Schrittmacherzellen des Herzens oder exogener Reizquellen wie elektrische Schrittmacher) mit einem Aktionspotenzial zu antworten.

Refraktärphasen

Während das Aktionspotenzial abläuft, ändert sich die Ansprechbarkeit der betroffenen Herzmuskelfaser gegenüber neuen Reizimpulsen. Zu unterscheiden ist zwischen:

- **Absoluter Refraktärperiode (Plateauphase):** Völlige Unerregbarkeit der Muskelfasern vom Beginn der Repolarisation bis zum Ende der Plateauphase (Phase 2 und 3 in ◘ Abb. 1.68). Die Dauer der absoluten Refraktärperiode nimmt mit der Aktionspotenzialdauer zu.
- **Relativer Refraktärperiode (Repolarisation):** Erregbarkeit durch Reize erhöhter Intensität, die nach der Plateauphase der Repolarisation fortlaufend zunimmt (Phase 3 in ◘ Abb. 1.68). Die Aktionspotenziale unvollständig repolarsierter Zellen haben jedoch eine verminderte Anstiegsgeschwindigkeit und werden verlangsamt fortgeleitet.

Die **effektive Refraktärperiode** bezeichnet den Zeitraum bis zur ersten fortgeleiteten Erregung.

1.10.2 Elektrophysiologische Mechanismen der Arrhythmien

Potenzialverlust der ruhenden Fasern

Die meisten **Rhythmusstörungen** resultieren aus einer **regionalen Verminderung des Ruhepotenzials** im Leitungssystem und Arbeitsmyokard des Herzens, die vielerlei Ursachen haben kann, z.B.:

- erhöhte K^+-Konzentration außerhalb oder verminderte K^+-Konzentration innerhalb der Zellen
- Steigerung der Membranpermeabilität für Na^+ und
- Verminderung der Permeabilität für K^+.

Eine akute Ischämie beispielsweise führt durch Hemmung der Na^+/K^+-Pumpe (ATP-Mangel) zum Anstieg der äußeren und Absinken der inneren K^+-Konzentration, ferner zum Anstieg der inneren Ca^{2+}-Konzentration, durch den das maximale diastolische Membranpotenzial ebenfalls weniger negativ wird.

Heterotope Automatie

Nach Herabsetzung des Ruhepotenzials (auf etwa -60 mV) durch unvollständige Repolarisation oder partielle Depolarisation können Myokardfasern der Vorhöfe und Kammern die Fähigkeit zur Automatie erlangen, die ihnen beim normalen Ruhepotenzial (-90 mV) fehlt.

Purkinje-Fasern, auf -50 mV gebracht, depolarisieren schneller und durch einen anderen ionalen Mechanismus als bei ihrem normalen Ruhepotenzial von -90 mV. Die spontane Entladungsfrequenz von Purkinje- und Myokardfasern mit herabgesetztem Ruhepotenzial kann in Gegenwart von Katecholaminen 200/min erreichen. Die Aktionspotenziale ähneln denen des normalen Sinus- und AV-Knotens (Depolarisation durch langsame Kanäle).

> **Die Automatiefrequenz wird durch Katecholamine und Hyperkalzämie gesteigert. Durch Verapamil wird sie stärker gehemmt als durch Inhibitoren der schnellen Kanäle.**

Ein durch Depolarisation induzierte heterotope Automatie wurde bei Ischämie und Infarkt nachgewiesen.

Getriggerte Aktivität

Impulsbildung durch Nachpotenziale, die einem Aktionspotenzial vor oder nach Beendigung der Repolarisation folgen und das Schwellenpotenzial für eine neue Erregung erreichen.

Getriggerte Aktionspotenziale können einzeln, in Salven oder als Dauerrhythmus auftreten, je nachdem, in welchem Maße sie durch eigene Nachpotenziale triggernd wirken. Die ionalen Mechanismen sind nicht genau bekannt und wahrscheinlich uneinheitlich.

Erregungsleitungsstörungen

Ein herabgesetztes Ruhepotenzial vermindert die Anstiegsgeschwindigkeit des Aktionspotenzials und damit seine Fortleitung. Es kann zur progredienten Leitungsverzögerung (decremental conduction) und schließlich zum lokalen Block kommen. Natürlich wird die Erregungsleitung auch durch Gewebeläsionen und Narben blockiert.

Reentry

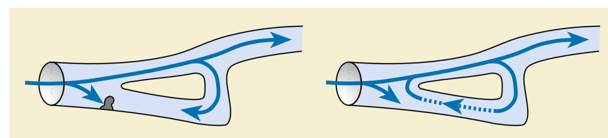
Definition. Wiedererregung des Herzens durch Eintritt eines an umschriebener Stelle verzögert fortgeleiteten Impulses in ein nicht mehr refraktäres Areal.

Der Reentry-Mechanismus ist eine häufige Ursache von Rhythmusstörungen. Zu unterscheiden sind zwei Formen.

Kreisende Erregung

Der ankommende Impuls trifft auf ein in antegrader Richtung unerregbares Gewebe (unidirektionaler Block), umgeht es mit langsamer Geschwindigkeit, erregt es auf retrogradem Weg und gelangt dann zum Ausgangspunkt der Kreisbahn zurück (◘ Abb. 1.69).

Wenn das Gewebe proximal der blockierten Stelle inzwischen wieder erregbar geworden ist, breitet sich der Impuls von hier aus erneut über das Herz aus. Eine andere Variante ist ein Impuls, der sich kreisförmig um ein unerregtes Zentrum bewegt und in einem Abschnitt der Kreisbahn stark verzögert fortgeleitet wird. Wenn er diesen Abschnitt verlässt, trifft er auf Gewebe, dessen Refrak-



◘ **Abb. 1.69.** Kreisende Erregung: unidirektionaler Block (links) und Reentry (rechts)

tärperiode inzwischen beendet ist. Ein solcher kreisförmiger Reentry-Mechanismus liegt dem Vorhofflattern zugrunde. Die Kreisbahn kann auch von Fasern gebildet werden, die aneinander grenzen (Längsdissoziation der Erregungsausbreitung).

Das Kreisen des Impulses wird unterbrochen, wenn er bei seiner Rückkehr auf refraktäres Gewebe trifft. Um das zu erreichen, kann man die Erregungsleitung auf der Kreisbahn beschleunigen oder die langsam leitende Strecke ganz blockieren.

Reflektion

Der Impuls durchläuft eine Leitungsfaser, die zwischen ihrem proximalen und distalen Segment eine unerregbare Zone aufweist. Diese Zone leitet den Depolarisationsstrom nur passiv, d.h. ohne zusätzliches Aktionspotenzial, und deshalb stark verlangsamt fort. Wenn seine Intensität ausreicht, löst der Depolarisationsstrom im diastalen Segment wieder ein Aktionspotenzial aus, das mit normaler Geschwindigkeit weitergeleitet wird. Gleichzeitig läuft es durch die unerregbare Zone langsam in das proximale Segment zurück und bewirkt hier eine erneute Erregung, falls die Refraktärzeit inzwischen abgelaufen ist.

1.10.3 Diagnostik von Herzrhythmusstörungen

Eine Zusammenfassung der Untersuchungen zur Diagnose von Rhythmusstörungen des Herzen enthält Tab. 1.7.

Bei der **Anamnese** stehen folgende Fragen im Vordergrund:
- Art der Rhythmusstörung: langsam oder schnell, regelmäßig oder unregelmäßig
- Dauer der Störung
- zusätzliche Symptome (z.B. Schwäche, Synkope, Schwindel, Dyspnoe).

Von Bedeutung sind auch **kardiale Grunderkrankungen** des Patienten und die Einnahme von **Medikamenten.**

Tabelle 1.7. Diagnostik der Arrhythmien

Klinische Symptomatik	– anamnestische Erfassung der Symptome – körperliche Untersuchung
Nichtinvasive Untersuchungsverfahren	– Ruhe-EKG (12-Kanal) – Langzeit-EKG – Belastungs-EKG – Karotisdruckversuch – Kopfwendeversuch
Invasive Untersuchungsverfahren	– elektrophysiologische Herzkatheteruntersuchung (EPU) – Vorhofstimulation – His-Bündel-EKG – programmierte Ventrikelstimulation – Herzkatheteruntersuchung

Zur **körperlichen Untersuchung** gehört ein kompletter internistischer Status mit besonderem Augenmerk auf Zeichen von Herzinsuffizienz, arteriellem Hypertonus sowie auf Erkrankungen der Lunge und Schilddrüse.

1.10.4 Therapeutische Maßnahmen bei Herzrhythmusstörungen

Medikamentöse Therapie
- Antiarrhythmika Klasse I A–C
- Antiarrhythmika Klasse II
- Antiarrhythmika Klasse III
- Antiarrhythmika Klasse IV

Apparative Therapie
- transthorakale Elektrokonversion
- Herzschrittmacher
- implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD)
- automatische externe Defibrillatoren (AED)

Antiarrhythmika

Die Klassifizierung der Antiarrhytmika **nach Vaughan Williams** (Tab. 1.8) berücksichtigt nicht alle Wirkungen und lässt einige Überschneidungen außer Betracht. Auch variiert die Wirkung der Antiarrhythmika mit dem Gewebetyp, dem Grad akuter und chronischer Gewebeschäden, der Herzfrequenz, dem Membranpotenzial und weiteren Faktoren. Sie wird ferner durch Effekte auf Vagus oder Sympathikus bestimmt.

Anwendungsbeispiel

Chinidin (Chinidin duriles®): Hauptsächlich bei Vorhofflimmern und Vorhofflattern zur Defibrillation (nach Antikoagulation und unter Aufsicht). Wegen vagolytischer Wirkung mit Digoxin kombinieren. **Dosierung:** 3×400 mg Chinidin im Abstand von 2-3 Stunden p.o., maximal 3 Tage wiederholen. **Erhaltungsdosis:** unter Sinusrhythmus 2–4×200 mg/Tag.

Disopyramid (Rythmodul®): Anwendung bei supraventrikulären Tachykardien, stets unter EKG-Kontrolle. **Dosierung:** Aufsättigung mit 1–2 mg/kg i.v. über 15–45 min. **Erhaltungsdosis:** 2–3×200 mg/Tag p.o.

Lidocain: Anwendung bei ventrikulären Tachykardien diverser Ätiologie. **Dosierung:** initial 70–100 mg langsam i.v. (25 mg/min), bei fehlendem Erfolg nach 5–10 min zweite Injektion mit 1/3 der Dosis. **Erhaltungsdosis:** 25–50 µg/kg/min.

Flecainid (Tambocor®): Anwendung bei supraventrikulären und ventrikulären Extrasystolen (wegen proarrhythmischer

Tabelle 1.8. Klassifikation der Antiarrhythmika nach Vaughan Williams

Klasse I	Na^+-Blocker, die den schnellen Na^+-Einstrom hemmen und damit die Anstiegsgeschwindigkeit des Aktionspotenzials senken.	
	A	bei allen Herzfrequenzen und unter Verlängerung der Aktionspotenzialdauer (Chinidin, Procainamid, Disopyramid)
	B	bei partiell depolarisierten Zellen und höheren Frequenzen ohne Verlängerung oder mit Verkürzung der Aktionspotenzialdauer (Lidocain, Phenytoin, Tocainid, Mexiletin)
	C	bei allen Herzfrequenzen im normalen Gewebe ohne signifikante Veränderung der Aktionspotenzialdauer (Flecainid, Propafenon, Ajmalin, Encainid, Lorcainid)
Klasse II	β-Rezeptorenblocker: – nichtkardioselektive (Propranolol etc.) – kardioselektive (Atenolol, Metoprolol, Esmolol etc.) Senken die Sinusknotenautomatie, steigern die Refraktärität des AV-Knoten und verlangsamen die AV-Überleitung	
Klasse III	K^+-Kanalblocker, die eine Verlängerung der Aktionspotenzialdauer bewirken (Amiodaron, Sotalol)	
Klasse IV	Ca^{2+}-Kanalblocker, die den Einstrom von Ca^{2+} (z.T. auch von Na^+) durch die langsamen Kanäle hemmen (Verapamil, Gallopamil, Diltiazem)	

Effekte unter EKG-Kontrolle). **Dosierung:** 2 mg/kg i.v. (100–200 mg alle 12 Stunden); p.o. 20–200 mg/12 Std.

Propafenon (Rytmonorm®): Anwendung bei ventrikulären Extrasystolen und supraventrikulären Tachykardien. **Dosierung:** 2–3×150–300 mg p.o.

Propanolol (Dociton®): Anwendung bei Arrhythmien durch Thyreotoxikose, Phäochromozytom und Digitalisintoxikation, generell zur Frequenzkontrolle bei supraventrikulären Tachyarrhythmien. **Dosierung:** initial 0,25 mg i.v. alle 5 Minuten, erhöhen auf 1 mg bis zum Wirkungseintritt (maximal 0,15 mg/kg). **Orale Dauerdosierung:** 10–100 mg alle 6–8 Stunden.

Esmolol (Brevibloc®): Besitzt eine sehr kurze Wirkungsdauer. Ist deshalb für eine schnelle Blockade bei supraventrikulären Tachyarrhythmien geeignet. Nach Wirkungseintritt bzw. bei Unverträglichkeit kann die Blockade kurzfristig beendet werden. **Dosierung:** initial 500 μg/kg über 2–3 min. **Erhaltungsdosis:** 100–200 μg/kg/min.; maximaler hämodynamischer Effekt nach 6–10 Minuten; 20 Minuten nach Infusionsstopp substanzielles Nachlassen der Blockade.

Amiodaron (Cordarex®): Anwendung notfallmäßig bei ventrikulären Tachykardien und ventrikulären Tachyarrhythmien, auch bei supraventrikulären Tachyarrhythmien. **Dosierung:** 15 mg/min für 10 Minuten, 1 mg/min für 3 Stunden, danach 0,5 mg/min; p.o. 3×200 mg/Tag für 5 Tage, danach 1×200 mg/Tag (TSH-Kontrollen).

Verapamil (Isoptin®): Anwendung bei supraventrikulären Tachykardien (nicht mit Betablockern kombinieren!). und zur Frequenzregulierung bei Vorhofflimmern. **Dosierung:** akut 5–10 mg i.v. über 1–2 min. **Erhaltungsdosis:** 3×40–120 mg p.o.

Adenosin: Endogenes Nukleosid, das K^+-Kanäle aktiviert. Mittel der ersten Wahl zur Beendigung von AV-Knotentachykardien. **Dosierung:** 8–18 mg schnell i.v.

Allgemeine Nebenwirkungen

Verlangsamung der Sinusknotenfrequenz: Bei intaktem Sinusknoten sind im Allgemeinen die Nebenwirkungen gering und tolerabel. Am stärksten wirken β-Rezeptorenblocker, die vor allem den Frequenzanstieg unter Belastung hemmen.

> **Bei vorgeschädigtem Sinusknoten können alle Antiarrhythmika erhebliche Bradykardien hervorrufen.**

Erregungsleitungsstörungen: Es können ein sinuaurikulärer sowie AV-Block 1. bis 3. Grades, eine QRS-Verbreiterung sowie Schenkelblöcke auftreten. Erregungsleitungsstörungen drohen vor allem bei vorgeschädigtem Reizleitungssystem. Am wenigsten bei den Substanzen der Klasse III.

Verlängerung der Erregungsdauer (QT-Zeit): Normaler therapeutischer Effekt bei Substanzen der Klasse III, ansonsten bei **Überdosierungen** und **Hypokaliämie.**

> **! Die Verlängerung der QT-Zeit ist bei Überdosierungen und bei Hypokaliämie ein Hinweis auf drohende Kammertachykardien (Torsades de pointes).**

Arrhythmogene Wirkung: Bei keinem Antiarrhythmikum auszuschließen. Wahrscheinlich durch Reentry, wenn z.B. durch Hemmung der Erregungsleitung ein unidirektionaler Block induziert wird, ohne dass gleichzeitig die effektive Refraktärzeit zunimmt oder durch die Umwandlung eines bidirektionalen in einen unidirektionalen Block. Möglicherweise auch durch Nachpotenziale.

Negativ inotrope Wirkung: Durch Hemmung des langsamen Calciumeinstroms und der intrazellulären Calciumkinetik. Ausgeprägt durch β-Rezeptorenblocker und Disopyramid, die zur

Herzinsuffizienz führen können. Bei den übrigen Substanzen der Klasse I und den Calciumantagonisten durch Überdosierung möglich und im Allgemeinen nur bei vorbestehender Herzinsuffizienz relevant. Keine Herabsetzung der Kontraktilität durch Amiodaron.

Spezielle Unverträglichkeiten

Chinidin: In höherer Dosierung verursacht Chinidin häufig Diarrhöen, Anorexie, Übelkeit und Erbrechen. Es kann außerdem auch zu Störungen des Sehens und Hörens führen. Die Nebenerscheinungen sind jedoch reversibel.

Amiodaron: Seiner ausgezeichneten antiarrhythmischen Wirkung stehen bei längerer Anwendung ernste Nebenwirkungen gegenüber.

> **! Die gefährlichste Nebenwirkung von Amiodaron ist eine irreversible Lungenfibrose, die im fortgeschrittenem Stadium zum Tode führt.**

Bei Patienten mit autonomer Euthyreose (fT3 und fT4 normal, TSH blockiert) kann es wegen des hohen Jodgehalts leicht zur Hyperthyreose kommen. Dabei wirkt sich die lange Halbwertszeit des Amiodaron nachteilig aus. Die Hemmung der T4→T3-Konversion mit TSH-Anstieg und evtl. Hypothyreose ist weniger problematisch. Bei fast allen Erwachsenen treten nach 6-monatiger Therapie korneale Mikroablagerungen auf, die sich in der Regel 6–12 Monate nach Absetzen zurückbilden. Fast immer ist mit reversibler Lichtempfindlichkeit zu rechnen, der mit Sonnenschutzmitteln zu begegnen ist. Gelegentlich wurden periphere Neuropathien mit Ataxie beobachtet.

Transthorakale Elektrokonversion

Die **elektrische Kardioversion** beseitigt mit hoher Erfolgsquote tachykarde Rhythmusstörungen, die auf einem Reentry-Mechanismus beruhen:
- Vorhofflattern und viele Fälle von Vorhofflimmern
- AV-Reentrytachykardien
- Tachykardien bei WPW-Syndrom
- die meisten Kammertachykardien
- Kammerflattern und Kammerflimmern.

> **Unwirksam ist die Defibrillation bei Tachykardien, die von einem Automatiezentrum ausgehen, weil dieses sofort wieder aktiv wird. Dazu gehören Parasystolie, einige Fälle von Vorhofflimmern, manche Vorhoftachykardien, AV-junktionale Tachykardien und seltene Fälle von Kammertachykardie.**

Technik und Wirkungsmechanismus

Ein Gleichstromimpuls von hoher elektrischer Energie (50–200 Joule) wird durch den Brustkorb in das Herz geleitet. Er depolarisiert fast alle nichtrefraktären Herzmuskelzellen und schaltet damit die Reentrykreise ab. Neue Defibrillatoren geben nicht mehr einen monophasischen, sondern einen biphasischen Gleichstromimpuls ab. Dabei wird die Polarität des Schocks nach Abfall der Ausgangsspannung um 65% umgeschaltet. Die **biphasische Defibrillation** ist deutlich effektiver. Sie benötigt weniger Energie und ist auch bei adipösen Patienten effektiv. Die Applikation erfolgt in Kurznarkose über zwei großflächige Elektroden, von denen eine im rechten 2. Interkostalraum aufgesetzt wird, die andere im Bereich der Herzspitze (beide mit Elektrodengel). Gelingt die Kardioversion damit nicht, kann eine Elektrode ventral und die andere dorsal aufgesetzt werden, bevor man mit einem geeigneten Katheter intrakardial kardiovertiert. Mit Ausnahme sehr schneller Tachykardien wird der Elektroschock synchron zum QRS-Komplex abgegeben, damit er nicht in die vulnerable Phase der Ventrikel fällt.

Zur biphasischen Defibrillation werden für die Vorhöfe 25–50 J, für die Kammern 100–200 J benötigt. Bei monophasischem Schock betragen die entsprechenden Werte <100 J und 200–360 J.

Antikoagulation

Wenn die Tachyarrhythmie länger als 48 Stunden bestanden hat, ist vor der Kardioversion wegen Thromboemboliegefahr eine

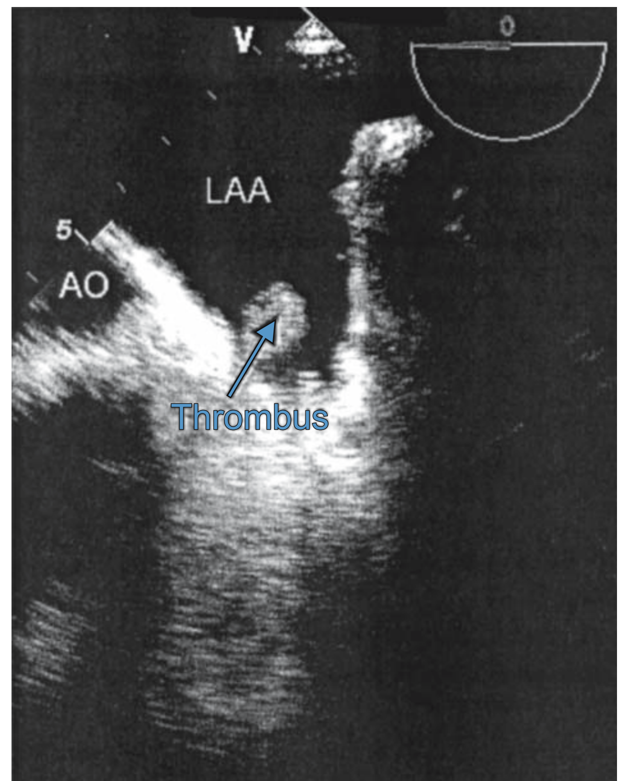


Abb. 1.70. Transösophageale Echokardiographie einer 56-jährigen Patientin mit Vorhofflimmern und Nachweis eines Thrombus im linken Vorhofohr (LAA)

Antikoagulation mit Phenprocoumon (Marcumar) erforderlich. Oft gelingt der Nachweis eines Vorhofthrombus in transösophagealen Echo (Abb. 1.70). Die Patienten sollen mindestens 4 Wochen auf INR-Werten von 2–3 gewesen sein. Nach der Konversion muss die Antikoagulation mindestens 4 Wochen fortgesetzt werden, weil die mechanische Systole vorübergehend ausbleiben kann, während die elektrische Systole schon wieder vorhanden ist. Eine dringende Kardioversion kann unter Heparinschutz vorgenommen werden, wenn das transösophageale Echokardiogramm im linken Vorhof keinen Thrombus erkennen lässt.

Herzschrittmacher

Technik und Funktion

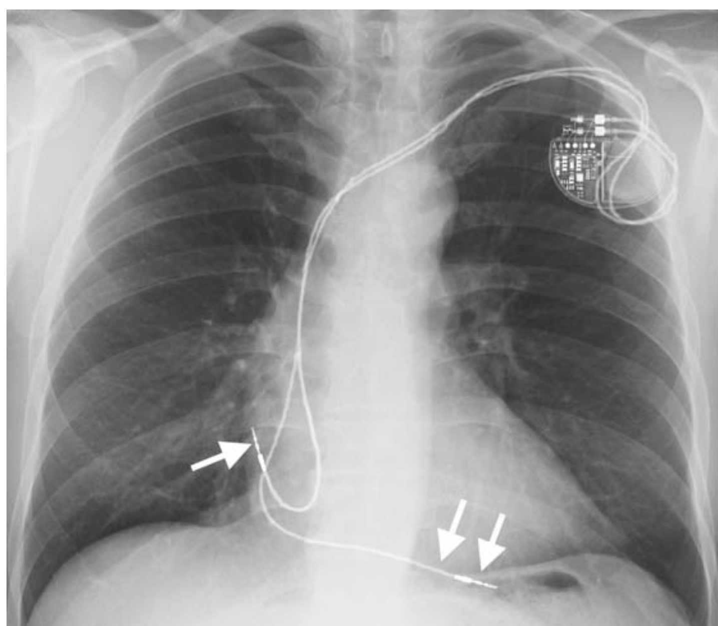
Herzschrittmacher sind **implantierbare Impulsgeber,** die den Herzmuskel durch elektrische Stimulation depolarisieren und zur Kontraktion bringen. Sie bestehen aus Energiequelle, Schaltkreis und Elektroden. Als Energiequelle dienen Lithium-Jod-Batterien mit 5- bis 15-jähriger Betriebsdauer. Die Mikrochip-Schaltkreise moderner Schrittmacher gestatten die Programmierung komplexer Schrittmacherfunktionen mittels Radiowellen auf transkutanem Wege. Die dazu verwendeten Programmiergeräte können das eingespeicherte Programm für Kontrollzwecke vom Schrittmacher abfragen. Die Elektroden bestehen aus isolierten Drahtsonden mit einem Kopf, der Verankerungshilfen (Anker, Spiralen, Schrauben) trägt. Im Regelfall verwendet man transvenös (V. cephalica, V. subclavia) eingeführte Elektrodensonden und verlegt den Impulsgeber in die Pektoralisregion unter die Muskelfaszie (Abb. 1.71). Die typische transvenöse Schrittmacherimplantation ist ein kleiner, in Lokalanästhesie durchführbarer Eingriff, der auch sehr alten Patienten zugemutet werden kann. Zur Überbrückung von Notfallsituationen oder passageren Blockierungen (frischer Infarkt, postoperative Komplikationen) führt man eine temporäre Elektrostimulation mit transvenösen Sonden (V. jugularis, V. subclavia) und externem Impulsgeber durch.

Herzschrittmacher haben 2 **Basisfunktionen:**

- Herzstimulation (Pacing)
- Wahrnehmung spontaner elektrischer Impulse des Herzens (detection sensing), die ihnen die Information für das richtige Timing der Impulsabgabe liefern.

Durch das Sensing wird erreicht, dass der Schrittmacher das Herz nur bei Bedarf (demand) stimuliert (paced), d.h. wenn die Herzfrequenz unter die Basisfrequenz des Schrittmachers sinkt. Spontane QRS-Komplexe können die Schrittmacheraktion entweder durch Hemmung der Impulsabgabe unterdrücken (Inhibition) oder indem sie einen Schrittmacherimpuls triggern, der noch in die absolute Refraktärphase der Kammern fällt (Trigger-Mechanismus). Die meisten Schrittmacher sind frequenzadaptiert (rate response), d.h., sie können ihre Frequenz einer körperlichen Belastung anpassen. Dazu dienen Sensoren die u.a. Muskelaktivität (Vibrationen), Atemfrequenz, Q-T-Intervall und Sauerstoffsättigung registrieren (Tab. 1.9).

Aus der Möglichkeit, Schrittmachersonden mit Sensing- und Pacing-Funktion im Vorhof und im Ventrikel zu platzieren, resultiert eine Reihe von Schrittmachersystemen, zu deren Kenn-



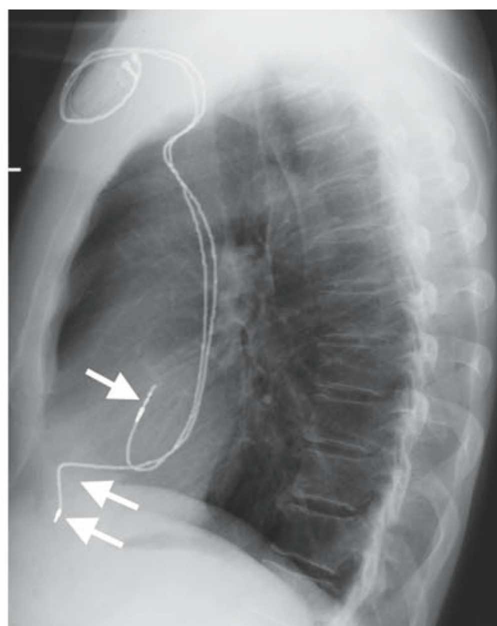


Abb. 1.71. Röntgenthorax (p.a. und lateral) einer 72-jährigen Patientin mit DDD-Schrittmacher (1 Pfeil: Vorhofelektrode, 2 Pfeile: Ventrikelelektrode) mit Sick-Sinus-Syndrom und Synkope

Tabelle 1.9. Verschiedene Herzschrittmachertypen und ihre Indikationen

Typ	Indikation	Bemerkung
Vorhof-Demand-Schrittmacher (AAI oder AAIR)	bei isolierter Sinusknotendysfunktion (Bradykardie, SA-Block), aber nur, wenn keine Störung der AV-Überleitung besteht und zu erwarten ist	**Vorteil:** synchrone Ventrikelkontraktion bleibt während des Pacing erhalten
Einkammer-Ventrikel-Demand-Schrittmacher (VVI oder VVIR)	AV-Block, wenn sequentielle Aktion von Vorhöfen und Kammern nicht erforderlich ist	**Nachteile:** asynchrone Ventrikelkontraktion, die zur Beeinträchtigung der linksventrikulären Funktion führt. Außerdem in 20% der Fälle »Schrittmachersyndrom« (bei retrograder Vorhofstimulation Vorhofkontraktion gegen geschlossene AV-Klappen → Druckanstieg im Vorhof → Blutdruckabfall, Schwindelgefühl)
Zweikammerschrittmacher (DDD oder DDDR)	Störung der Sinusknotenfunktion und erste Anzeichen einer AV-Überleitungsstörung, intermittierender und totaler AV-Block III	Sequentielle Aktion von Vorhöfen und Kammern bringt hämodynamische Vorteile
Vorhofsynchronisierter biventrikulärer Schrittmacher	Herzinsuffizienz mit Linksschenkelblock oder verlängertem AV-Intervall	Schrittmacherelektroden im rechten Vorhof, im rechten Ventrikel und über den Sinus coronarius in der Seitenvene des linken Ventrikels. Vorteil: deutliche Verbesserung der Herzleistung

zeichnung ein internationaler **Fünf-Buchstaben-Code** eingeführt wurde, meist werden nur 3–4 Buchstaben verwendet. Die Buchstaben haben folgende Bedeutung:
- 1. Buchstabe: stimulierte Kammer (A = Atrium, V = Ventrikel, D = A und V)
- 2. Buchstabe: Ort des Sensing (A, V, D oder 0)
- 3. Buchstabe: Betriebsart zur Unterdrückung spontaner Impulse (I = Inhibition, T = triggern, D = beide Mechanismen)
- 4. Buchstabe: Programmierbarkeit (R = frequenzadaptiert, M = multiprogrammierbar, 0 = keine)
- 5. Buchstabe: Tachyarrhythmiefunktion: (B = Aktivität, N = normale Frequenkonkurrenz, S = Scanning, E = extern).

Indikation. Herzschrittmacher werden eingesetzt bei:
- Dysfunktion des Sinusknotens
- atrioventrikulärem Block
- hypersensitivem Karotissinus.

Komplikationen.
- **Postoperative Komplikationen:** Drucknekrosen mit Hautperforation, Infektionen (Schrittmachertasche, Elektrodensonden oder beide), Thrombose und Embolie (Oberarm- und Schultervenen, V. cava superior, rechter Vorhof, Insertionsstelle in der rechten Kammer, Pneumothorax, Perikarderguss, Perikardtamponade).
- **Hämodynamische Konsequenzen:** Minderung der Herzleistung bei Wegfall der Vorhof-Kammer-Koordination, die bei sequentieller Vorhof-Kammerstimulation vermieden wird, Vorhofpfropfungswellen bei retrograder Überleitung der Kammerimpulse auf die Vorhöfe;
- **Elektrodenkomplikationen:** Sondenbruch, Sondendislokation, Sondenperforation. Exit-Block (ineffektiver Schrittmacherimpuls außerhalb der Refraktärzeit vorausgegangener Systolen) und Entrance-Block (Wegfall des Sensing) sind die Folgen.
- **Störungen des Schrittmachersystems:** vorzeitige Batterieerschöpfung, elektromagnetische Interferenzen (Diathermie, Elektrokauter, Magnetresonanztomographie).

Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD)

Technik. Der Elektroschock (bis 40 J) zur Defibrillierung (bei Kammerflimmern) oder Konversion (bei Kammertachykardien) wird vom subpektoral implantierten Impulsgeber (mit Lithiumjodid-Batterie) über einen Katheter im rechten Ventrikel appliziert (Abb. 1.72). Dabei dient das Defibrillatorgehäuse als Gegenpol. Der rechtsventrikuläre Katheter besorgt auch das Sensing. Durch einen Vorhofkatheter kann das System zusätzlich als vorhofgesteuerter Herzschrittmacher arbeiten. Ausgelöste Schocks werden vom Gerät gespeichert.

Indikation. Überstandenes Kammerflimmern und lebensbedrohliche ventrikuläre Tachykardien, die medikamentös nicht beherrscht werden können. Die Implantation ist dringend erforderlich, wenn bei der elektrophysiologischen Untersuchung, Kammertachykardien und Kammerflimmern induziert werden können.

Automatischer externer Defibrillator (AED)

Der AED kann bei plötzlich auftretendem Kammerflimmern vom Ersthelfer im Notfall eingesetzt werden bevor der Notarzt eintrifft. Sie sind schon an vielen öffentlichen Orten zu finden.

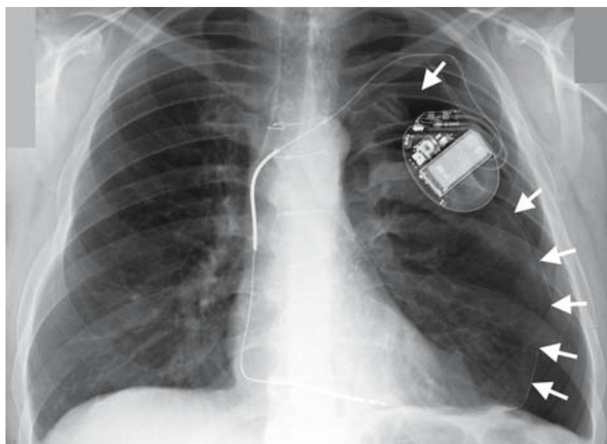


Abb. 1.72. Röntgenthorax p.a. eines 49-jährigen Patienten 6 Stunden nach Implantation eines Defibrillators mit linksseitigem Pneumothorax

Diese Geräte können automatisch defibrillationswürdige Rhythmen erkennen und die Defibrillation empfehlen. Die Überlebenschancen bei Herzstillstand durch Kammerflimmern steigen, je früher eine Defibrillation durchgeführt wird.

1.10.5 Einteilung von Herzrhythmusstörungen

Herzrhythmusstörungen werden nach Mechanismus und Ort der Störung eingeteilt (Tab. 1.10).

Tabelle 1.10. Einteilung der Herzrhythmusstörungen

Änderung der Herzfrequenz	**Tachykardie:** Erhöhung des Rhythmus über 100/min
	Bradykardie: Erniedrigung des Rhythmus unter 60/min
Reizbildungsstörungen	**supraventrikuläre Reizbildungsstörungen** – Sinustachykardie – Sinusbradykardie – Sinusarrhythmie – supraventrikuläre Extrasystolen – Vorhoftachykardien – multifokale Vorhoftachykardie – nichtparoxysmale AV-junktionale Tachykardie – AV-Knoten-Reentry-Tachykardie – Vorhofflattern – Vorhofflimmern **ventrikuläre Reizbildungsstörungen** – ventrikuläre Extrasystolen – Kammertachykardien – Kammerflattern und Kammerflimmern **Präexzitationssyndrome** – Wolff-Parkinson-White-Syndrom – Präexzitation durch Mahaim-Fasern – verkürztes AV-Intervall
Erregungsleitungsstörungen	sinuatriale Blockierungen atrioventrikuläre Blockierungen intraventrikuläre Blockierungen

1.10.6 Supraventrikuläre Reizbildungsstörungen

supraventrikuläre Reizbildungsstörungen
- Sinustachykardie
- Sinusbradykardie
- Sinusarrhythmie
- supraventrikuläre Extrasystolen
- Vorhoftachykardien
- multifokale Vorhoftachykardie
- nichtparoxysmale AV-junktionale Tachykardie
- AV-Knoten-Reentry-Tachykardie
- Vorhofflattern
- Vorhofflimmern

Sinustachykardie

Definition. Herzfrequenz 100–200/min bei normalem Erregungsursprung im Sinusknoten.

Ursachen. Steigerung des Sympathikustonus bei körperlicher Anstrengung, seelischer Erregung (hyperkinetisches Herzsyndrom), Fieber, Hyperthyreose, Anämie, kompensatorisch bei Herzinsuffizienz. Analog wirken Sympathikomimetika und Anticholinergika.

EKG. Zeichen der Sympathikotonie: Steiltypische P-Zacken, tiefer Abgang der ST-Strecke mit ansteigendem Verlauf, Abflachung der T-Zacke. T- und P-Zacke können sich überlagern.

Therapie. Elimination der kausalen Faktoren. Bei hyperkinetischem Herzsyndrom β-Rezeptorenblocker (bevorzugt Nadolol). Tranquilizer bei Erregungstachykardien, die mit Hyperventilation verbunden sein können.

Sinusbradykardie

Definition. Herzfrequenz unter 60/min bei normalem Erregungsursprung im Sinusknoten.

Ursachen.
- **Vagotonie:** Chronisch bei trainierten Sportlern. Paroxysmal bei Karotisdruck, hypersensitivem Karotissinus, vasovagalen Synkopen (▶ Kap. 1.3.4) und Hirndrucksteigerung.

- **Kranker Sinusknoten:** Altersveränderungen, organische Herzkrankheiten, Infektionen, Kollagenosen, Hypothyreose, Verschlussikterus, Traumen.
- **Pharmaka:** β-Rezeptorenblocker, Digitalis (cholinergischer Effekt), Antiarrhythmika (meistens cholinergischer Effekt), Antihypertensiva (Reserpin, Clonidin, α-Methyldopa).

Klinik. Bei jungen Erwachsenen kann die Herzfrequenz im Schlaf auf 35–40/min sinken. Extreme Bradykardien kommen bei Langstreckenläufern vor (Schlaf: 31/min, Ruhelage: 37/min). Im Alter kann die Ruhefrequenz unter 50/min betragen, ohne dass Kreislaufstörungen auftreten. Symptome verursachen inadäquate persistierende Bradykardien durch Absinken des Herzminutenvolumens (Schwächeanfälle, Verwirrtheit, Schwindelgefühl, Gleichgewichtsstörungen, Synkopen) oder durch Stauung (Atemnot, Ödeme).

Organisch bedingte Sinusbradykardien gehen oft mit paroxysmalen atrialen Tachyarrhythmien (Vorhofflimmern, Vorhofflattern, Vorhoftachykardie) einher, die zu anginösen Beschwerden und Herzklopfen führen können.

Infolge der verlängerten Sinusknotenerholungszeit treten beim Umschlagen der Tachyarrhythmien in den Sinusrhythmus bei manchen Patienten Synkopen auf. Man spricht vom Bradykardie-Tachykardie-Syndrom. Offenbar ist in diesen Fällen auch die Impulsbildung der Ersatzschrittmacherzellen in den Vorhöfen und im AV-Knoten gestört. Schlägt der bradykarde Sinusrhythmus in ein bradykardes Vorhofflimmern um, muss eine zusätzliche AV-Leitungsstörung angenommen werden. Da es sich jeweils um Vorhofstrukturen handelt, ist es verständlich, dass Sinusknoten, Vorhofmyokard und AV-Knoten bei Vorhoferkrankungen gleichzeitig betroffen sein können bzw. nacheinander in Mitleidenschaft gezogen werden.

Diagnostik.
Atropin-Test: Frequenzanstieg nach 1 mg Atropin i.v. normalerweise auf über 50% des Ausgangswertes im Liegen. Bei gestörter Generatorfunktion des Sinusknotens Anstieg unter 25% des Ausgangswertes bzw. auf weniger als 90/min.

EKG: Bei erhöhtem Vagustonus flache P-Zacken, relativ lange PQ-Zeit (die sich unter Belastung verkürzt) und hohe T-Zacken in V2–V6. Klinisch relevante Bradykardien erfordern Aufzeichnung im 24-h-Langzeit-EKG. Bei Sinusknotenaffektionen und Sympathikusblockade kein adäquater Frequenzanstieg im Belastungs-EKG. Die Sinusknotenerholungszeit nach schneller Schrittmacherstimulation des rechten Vorhofs (Zeitintervall zwischen der letzten stimulierten und der ersten spontanen Vorhofaktion) ist bei Dysfunktion des Sinusknotens häufig verlängert (>1600 ms). SA(sinuatriale)-Blockierungen ► Kap. 1.10.9.

Therapie. In passageren Fällen Atropin oder Sympathikomimetika (Orciprenalin sublingual). Alle potentiell frequenzsenkenden Pharmaka absetzen. In symptomatischen Fällen Schrittmacherimplantation.

Sinusarrhythmie

Definition. Phasische Variationen der Länge des Sinuszyklus, bei der die Differenz zwischen maximaler und minimaler Zykluslänge 120 ms übersteigt.

Ursachen. Respiratorische Arrhythmie durch reflektorische Hemmung des Vagustonus während der Inspiration; ein physiologisches Phänomen, bei jüngeren Individuen ausgeprägter. Nichtrespiratorische Form bei Sinusknotenschädigung und Digitalisintoxikation.

Klinik. Meistens symptomlos. Bei langen Sinuspausen Schwindelgefühl, Palpitationen, selten Synkopen. Körperliche Belastung steigert die Frequenz.

EKG. Bei der respiratorischen Form zyklische Verkürzung der P-P-Intervalle während der Inspiration und Verlängerung während der Exspiration, Konstanz beim Atemanhalten. Bei der nichtrespiratorischen Form keine Relation der Frequenzschwankungen zur Atmung.

Therapie. Die Therapie entspricht dem Vorgehen bei Bradykardie.

Supraventrikuläre Extrasystolen

Definition. Vorzeitige Herzschläge, die den Sinusrhythmus unterbrechen. Der Erregungsursprung liegt oberhalb der Teilungsstelle des His-Bündels. Nach dem Ursprungsort können Sinusextrasystolen, Vorhofextrasystolen und AV-Extrasystolen unterschieden werden. Letztere gehen nicht von Knotenfasern aus, sondern vom knotennahen Abschnitt des His-Bündels.

Pathogenese. Der gewöhnlich konstante zeitliche Abstand vom vorhergehenden Normalschlag (feste Kuppelung) zeigt, dass die Extrasystole von der Normalerregung induziert wird. Meistens liegt ein Reentry-Mechanismus vor, der durch die inhomogene Refraktärzeit bedingt ist.

Ursachen. Kommt bei Patienten mit organisch gesunden Herzen (seltener als Kammerextrasystolen) vor sowie bei Myokarditis, koronarer Herzkrankheit, Infektionen (auch fokal), Hyperthyreose. Aber auch eine Hypokaliämie, Genussmittel (Tabak, Alkohol, Kaffee) und Pharmaka (Digitalis, Narkotika, Antiarrhythmika, Sympathikomimetika) können supraventrikuläre Extrasystolen auslösen. In jedem Fall ist nach Kausalfaktoren zu suchen.

Klinik. Hämodynamisch sind einzelne Extrasystolen bedeutungslos. Herzklopfen resultiert aus der größeren Kontraktionskraft des postextrasystolischen Herzschlages. Als Herzstolpern wird der vorzeitige Einfall der Extrasystolen, als Aussetzen des Herzens die postextrasystolische Pause empfunden.

Supraventrikuläre Extrasystolen können Vorboten eines Vorhofflimmerns oder -flatterns sein.

EKG.
- **Extrasystolische P-Zacke:** Bei einer Sinusarrhythmie mit der des Sinusrhythmus identisch. Bei Vorhofextrasystolen deformiert, bisweilen in der T-Zacke der vorausgegangenen Normalerregung verborgen (Abb. 1.73). PQ-Zeit verkürzt oder verlängert. Bei AV-Extrasystolen (Abb. 1.74) retrograde Erregung der Vorhöfe (P in Abl. II und III negativ); P kann vor, im oder hinter dem QRS-Komplex liegen. Keine P-Zacke bei retrograder Blockierung.
- **QRS:** Nicht verbreitert, bei früh einfallenden Extrasystolen manchmal verbreitert und deformiert (wegen unvollständiger Repolarisation im Leitungssystem der Kammern: aberrierende Leitung).
- **Postextrasystolische Pause:** Länger als ein normaler R-R-Abstand, meistens nicht voll kompensierend, d.h. das Intervall von der vorausgehenden zur nachfolgenden R-Zacke ist kürzer als 2 normale RR-Intervalle.
- **Periodizität:** Extrasystolen (ES) können sich in fixierten Abständen wiederholen: Bigeminie (nach jedem Normalschlag 1 ES), Trigeminie (nach jedem Normalschlag 2 ES), 2:1-, 3:1-Extrasystolie (nach jedem zweiten bzw. dritten Normalschlag eine ES).

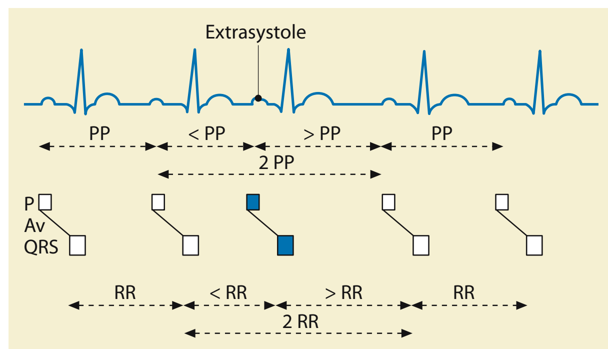


Abb. 1.73. Extrasystole des Vorhofes

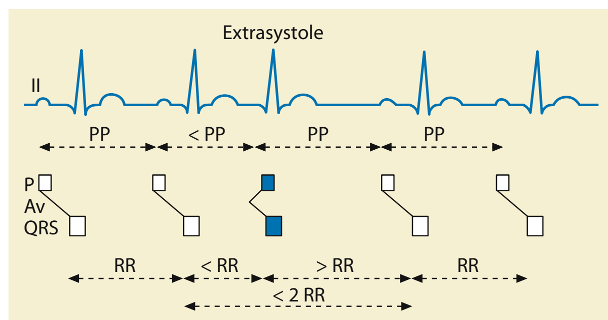


Abb. 1.74. Extrasystole des AV-Knotens

Therapie. Eine medikamentöse antiarrhythmische Therapie ist nur bei relevanten Symptomen notwendig.

Vorhoftachykardien

Definition. Tachykardien mit Erregungsursprung im Vorhof.

Klassifizierung. Nach dem Entstehungsmechanismus sind folgende 3 Typen zu unterscheiden:
- **Intraatriale Reentry-Tachykardie:** Die Lokalisation des Reentry-Kreises ist nicht genau untersucht. Sie kann durch programmierte elektrische Stimulation ausgelöst und bei der elektrophysiologischen Untersuchung verifiziert werden. Hat paroxymalen Charakter und folgt stets auf eine Vorhofextrasystole. Patienten mit dieser Form haben meistens organische Herzkrankheiten, sind symptomatisch, aber hämodynamisch kompensiert. Sehr häufig besteht eine 2:1-Blockierung mit Kammerfrequenzen von 90–120/min.
- **Vorhoftachykardie durch ektopische Automatie:** Lokalisation des ektopischen automatischen Fokus an der Crista terminalis des rechten Vorhofes oder an der Basis der Pulmonalvenen im linken Vorhof. Die Automatie kann durch Vorhofstimulation weder ausgelöst noch beendet werden. Diese häufigste Form der Vorhoftachykardie kommt bei gesunden jungen Erwachsenen und Kindern vor. Gewöhnlich tritt sie nach körperlichen Belastungen auf, steigert die Frequenz und bleibt lang dauernd bestehen. In chronischen Fällen kann es zu einer sekundären Kardiomyopathie kommen.
- **Getriggerte Vorhoftachykardie:** Verursacht durch Nachpotenziale. Kann durch hochfrequente Vorhofstimulation induziert und elektrophysiologisch von der Reentry-Tachykardie abgegrenzt werden. Hat stets paroxysmalen Charakter. Seltenste Form mit einem Durchschnittsalter der Patienten von 60 Jahren. Kommt bei Gesunden und Herzkranken vor, typischerweise bei Digitalisintoxikation.

Klinik. Gesunde haben oft keine oder nur geringe Beschwerden. Sehr hohe Frequenzen können zu Schwindelgefühl und Synkopen führen. Bei Herzkranken sind anginöse Beschwerden und Dyspnoe möglich. In jedem Fall wird der Kreislauf nachteilig beeinflusst.

EKG. Vorhoffrequenz 140–240/min. Bei hohen Frequenzen AV-Überleitung im Verhältnis 1:2 oder höher. P-Zacken ähnlich wie in Phasen mit Sinusrhythmus. P-P-Abstände konstant (bei ektopischer Automatie leicht variierend). Im Gegensatz zum Vorhofflattern liegt zwischen den P-Zacken eine isoelektrische Linie. QRS ist nicht verbreitert, ohne aberrierende Leitung (Abb. 1.75).

Therapie. Karotisdruck und Adenosin sind im Gegensatz zu Knotentachykardien unwirksam die Therapiemöglichkeiten bei Vorhoftachykardien sind in Tab. 1.11 aufgeführt.

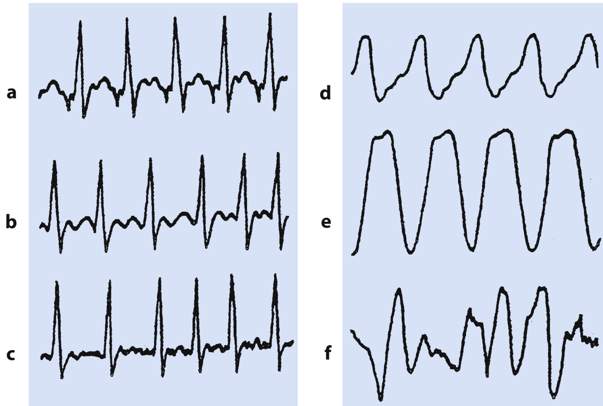


Abb. 1.75a–f. Tachykarde Herzrhythmusstörungen. **a** supraventrikuläre paroxysmale Tachykardie, **b** Vorhofflattern, Vorhofflimmern, **c** Vorhofflimmern, **d** ventrikuläre Tachykardie, **e** Kammerflattern, **f** Kammerflimmern

Multifokale Vorhoftachykardie

Definition. Seltene supraventrikuläre Tachykardie aus mindestens 3 atrialen Foki. Sie feuern unabhängig von einander, so dass eine Arrhythmie resultiert.

Klinik. Kommt fast nur bei schweren Lungenkrankheiten mit Hypoxie vor.

EKG. Mindestens 3 unterschiedliche Formen von P-Zacken und/oder PR-Intervallen. Vorhoffrequenz durchschnittlich 100/min.

Therapie. Im Vordergrund steht die Behandlung der Grundkrankheit. Außerdem vorsichtige Gabe von β-Blockern oder Calciumantagonisten möglich.

Bei einer multifokalen Vorhoftachykardie keine Kardioversion einsetzen.

Tabelle 1.11. Therapiemöglichkeiten bei Vorhoftachykardien

Tachykardieform	Behandlung
Reentry-Typ	medikamentös wie bei Vorhofflattern und Vorhofflimmern seltener Anfälle: Beendigung mit schneller Vorhofstimulation. Mittel der Wahl in schweren Fällen: Radiofrequenz-Katheterablation (Dauererfolg in <75% der Fälle)
Automatie-Typ	medikamentös mit β-Blockern. Dauerheilung durch RF-Katheterablation
Trigger-Typ	Digitalis reduzieren oder absetzen Calciumantagonisten (Verapamil) wirksamer als β-Blocker

Nichtparoxysmale AV-junktionale Tachykardie

Definition. Supraventrikuläre Tachykardie durch gesteigerte junktionale Automatie (ektopischer Fokus im oberen His-Bündel).

Ursachen. Posteroinferiorer Herzinfarkt, Myokarditis, Herzoperationen, am häufigsten Digitalisintoxikation. Selten bei sonst gesunden Individuen.

Klinik. An diese Form ist zu denken, wenn die Kammerfrequenz bei digitalisbehandeltem Vorhofflimmern plötzlich regelmäßig wird, während das Vorhofflimmern bestehen bleibt.

EKG. Konstante Kammerfrequenz zwischen 70 und 130/min mit schmalem QRS-Komplex. Steigerung des Vagustonus verlangsamt die Frequenz, Herabsetzung des Vagustonus erhöht sie. Die retrograde Vorhoferregung ist meistens blockiert. Die Vorhöfe werden vom Sinusknoten, einem atrialen oder einem zweiten junctionalen Fokus mit unabhängiger Frequenz kontrolliert (AV-Dissoziation).

Therapie. Bei Digitalis-Intoxikation Glykosid absetzen, zusätzlich Lidocain. Eine Kardioversion ist meist erfolglos. Katheterablation ist möglich. Spontane Rückbildung unter Behandlung des Grundleidens.

AV-Knoten-Reentry-Tachykardie

Definition. Paroxysmale Tachykardie durch Reentry-Erregung innerhalb des AV-Knotens. Häufigste Form der paroxysmalen supraventrikulären Tachykardien (PSVT) mit einem Anteil von 50% (Vorhofflimmern und -flattern nicht mitgerechnet).

Ätiologie. Nicht durch organische Herzkrankheiten verursacht, oft in früher Jugend beginnend. Späteres Zusammentreffen mit organischen Herzkrankheiten wahrscheinlich zufällig.

Pathogenese und EKG. Der AV-Knoten hat in diesen Fällen einen langsamen Leitungsweg (l) mit kurzer und einen schnellen Leitungsweg (s) mit langer Refraktärzeit (Abb. 1.76a). Beim Sinusrhythmus und bei langsamer Vorhofstimulation leitet der schnelle Weg mit normaler PQ-Zeit. Eine frühe Vorhofextrasystole trifft den schnellen Weg refraktär an, wird antegrad auf dem langsamen Weg durch den AV-Knoten zum His-Bündel geleitet (Abb. 1.76a). Gleichzeitig wird retrograd der schnelle Weg erregt. Die auf dem schnellen Weg zurückkehrende Erregung durchläuft und aktiviert retrograd den Vorhof und geht innerhalb des Knotens auf die wieder erregbar gewordene langsame Bahn über, womit sich ein Reentry-Kreis schließt (Abb. 1.76b). Neben dieser gewöhnlichen gibt es eine ungewöhnliche Variante mit umgekehrter Kreisbewegung: Die antegrade Erregung geht über den schnellen, die retrograde über den langsamen intranodalen Leitungsweg. Bei der gewöhnlichen Form liegt die stets negative P-Zacke wegen der schnellen retrograden Leitung im oder dicht hinter dem QRS-Komplex, bei der ungewöhnlichen

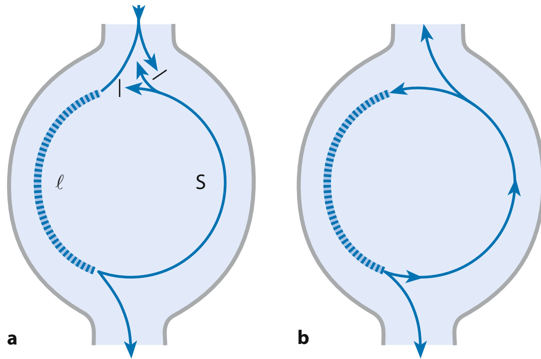


Abb. 1.76a, b. AV-Knoten-Reentry-Tachykardie

Form wegen langsamer retrograder Leitung dicht vor dem nächsten QRS-Komplex. Die Kammerfrequenz beträgt 150–250/min. Der QRS-Komplex ist schmal, das P/QRS-Verhältnis 1:1. Spontaner, durch Karotisdruck oder Pharmaka induzierter Block in retrograder Richtung beendet die Tachykardie.

Klinik. Häufigste Form der paroxysmalen supraventrikulären Tachykardie. Das Manifestationsalter liegt zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr, der Anteil des weiblichen Geschlechts beträgt 70%. Im Anfall Herzklopfen, Erregung, Angst und Unruhe sowie Schwindelgefühl bis zu Synkopen infolge Abnahme des Herzminutenvolumens und der zerebralen Durchblutung. Viele Anfälle klingen im Liegen evtl. unter Sedierung bald ab.

Abgrenzung der AV-Knoten-Reentry-Tachykardie gegen atriale Tachykardien durch Karotisdruck- oder Valsalva-Manöver.

Therapie. Der Anfall endet nicht selten spontan (Abb. 1.77). Zur Anfallbeendigung wird zuerst die einseitige Karotismassage (5–10 s) eingesetzt, die einen Vagusimpuls mit Freisetzung von Acetylcholin auslöst. Bei Fehlschlag Adenosin (6 mg als Bolus i.v.) oder Verapamil (5–10 mg über 2 min), nötigenfalls elektrische Konversion. Anfallsprophylaxe mit Verapamil, Diltiazem oder β-Blocker (nicht mit Calciumantagonisten kombinieren). Kurativ mit hoher Erfolgsquote ist die RF-Katheterablation, möglichst der langsam leitenden Bahn.

Prognose. Bei organisch Herzgesunden ist die Prognose günstig.

Vorhofflattern

Definition. Atriale Reentrytachykardie mit regelmäßiger Frequenz, gleichförmiger Morphologie und einer Frequenz über 240/min. Die Kammerfrequenz ist meist durch einen fixierten 2:1 AV-Block gebremst.

Klassifizierung. Das Vorhofflattern wird in 2 Formen eingeteilt:
- **Typ I:** Häufigste Variante ist die **isthmusabhängige Variante** mit einem Makro-Reentry-Kreis im rechten Vorhof. Er verläuft dorsal der Trikuspidalklappe unter Einbeziehung von Septum, vorderem Vorhofdach, Seitenwand und einem Muskelstrang, dem sog. Isthmus, der vor der Einmündung der V. cava inferior beginnt und zwischen dem Ostium des Sinus-coronarius- und dem Trikuspidalklappenring zum Septum zieht. Die langsame Erregungsleitung im Isthmus ermöglicht den Wiedereintritt der Erregung nach einer Kreisbahn. Diese kann im Uhrzeigersinn oder im Gegenuhrzeigersinn durchlaufen werden, wobei letztere Richtung stark überwiegt. Die Flatterfrequenz beträgt 250–320/min.
  Die **nichtisthmusabhängige Variante** hat einen fixierten Reentry-Kreis, der nicht den Isthmus einbezieht. Er muss durch elektrophysiologische Untersuchung lokalisiert werden. Die Flatterfrequenz liegt zwischen 250–320/min. Charakteristisch für beide Varianten des Typs I ist, dass sich das Flattern durch schnelle Vorhofstimulation unterbrechen und durch RF-Katheterablation beseitigen lässt.
- **Typ II:** Atypisches Vorhofflattern, das vom Typ I durch folgende Kriterien zu unterscheiden ist:
  - Flatterfrequenz 350–450/min
  - keine Unterbrechung durch Vorhofstimulation
  - keine RF-Katheterablation möglich
  - der Reentrykreis ist nicht fixiert, die P-Zacke variabel. Der Entstehungsmechanismus entspricht anscheinend dem des groben Vorhofflimmerns.

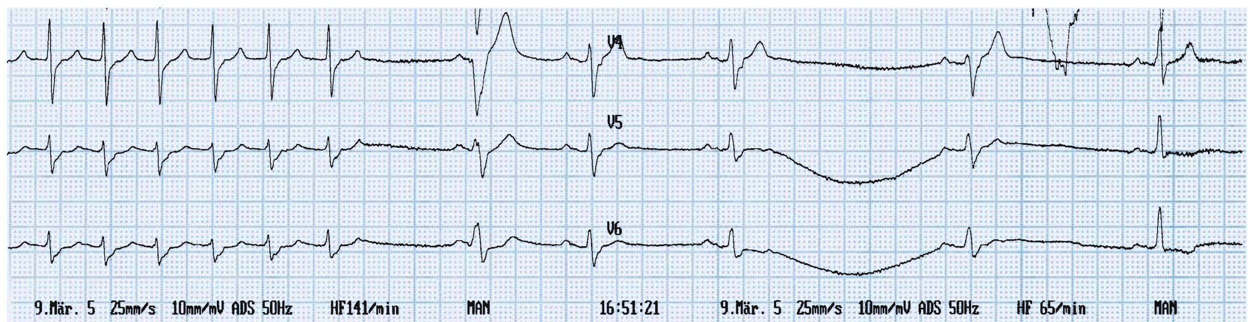


Abb. 1.77. Spontan terminierte AV-Knoten-Reentry-Tachykardie

Ursachen. Rheumatische Vitien, hauptsächlich Mitralstenose, Vorhofseptumdefekt, Perikarderkrankungen, chronische obstruktive Lungenkrankheiten, offene Herzoperationen, Hyperthyreose. Selten kommt paroxysmales Vorhofflattern auch bei klinisch Gesunden vor.

Klinik. Neben der paroxysmalen gibt es eine chronische Form, die bei normalen Kammerfrequenzen gut toleriert wird. Beschwerden und hämodynamische Auswirkungen hängen von der Pulsfrequenz ab. Wechselseitiger Übergang in ein Vorhofflimmern ist häufig. Da sich eine Seite der Vorhöfe kontrahiert, während die andere relaxiert ist, wird von den Vorhöfen wenig Blut gefördert, was die gesamte Herzleistung beeinträchtigt.

EKG. Sägezahnfömige P-Zacken ohne horizontale Zwischenstrecken (◘ Abb. 1.75b). Bei der gewöhnlichen Form mit Erregungskreisen im Gegenuhrsinn sind die P-Zacken biphasisch, beim seltenen Kreisen im Uhrzeigersinn aufrecht. AV-Blockierungen 2:1 seltener 4:1. Beim atypischen Flattern ungleichmäßige P-Zacken mit sehr hoher Frequenz (◘ Abb. 1.78).

Therapie. Zur Beendigung der Attacke zuerst Digoxin i.v. plus β-Blocker oder Verapamil zwecks Reduzierung der Kammerfrequenz. Danach ist bei typischem Vorhofflattern die kurative RF-Katheterablation indiziert.

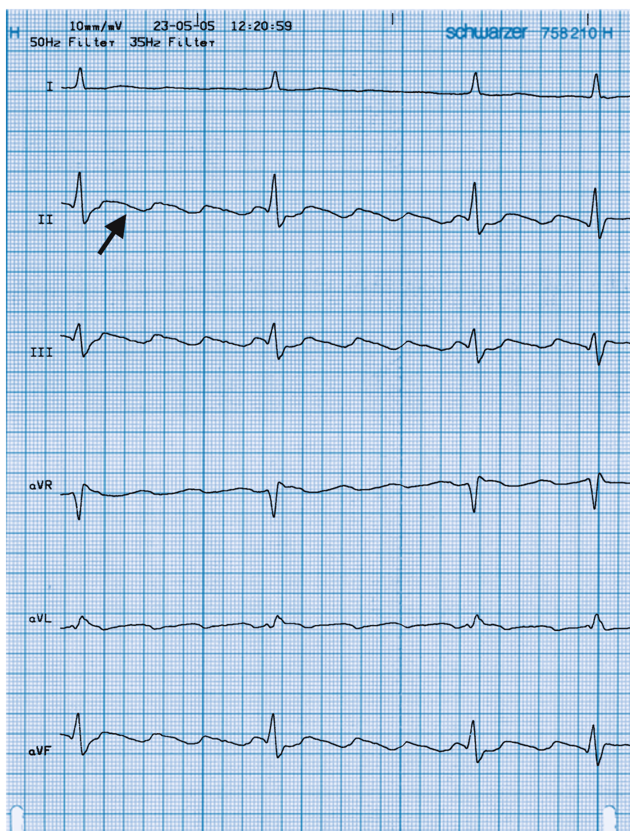
> **Beim Versagen der Medikamente oder in bedrohlicher Kreislaufsituation elektrische transthorakale Kardioversion (25–50 Wattsekunden) oder hochfrequente Vorhofstimulation per Katheter im Ösophagus oder rechten Vorhof.**

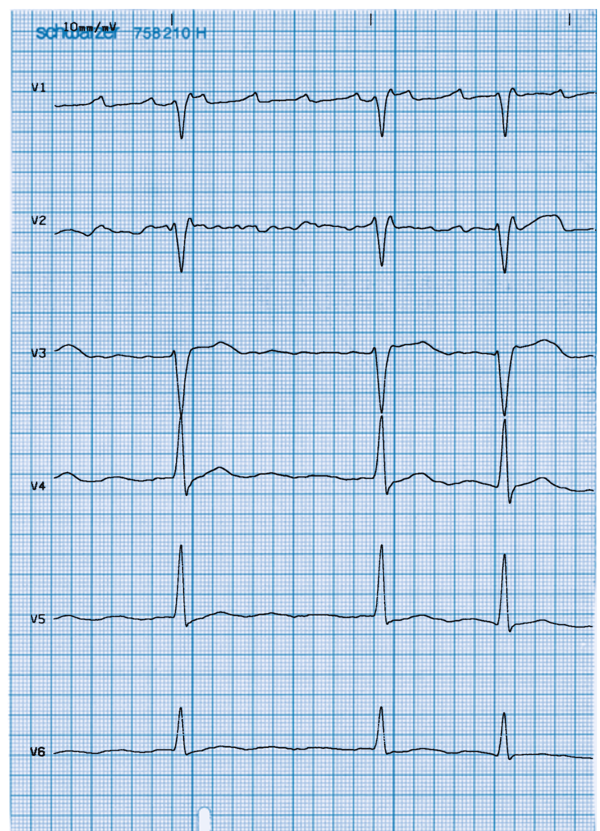
Bei atypischen Vorhofflattern Behandlung wie bei Vorhofflimmern.

Eine Antikoagulation ist umstritten, bei intermittierendem Vorhofflimmern jedoch dringend indiziert.

Vorhofflimmern

Definition. Völlig ungeordnete, unkoordinierte Vorhoferregung ohne effektive Vorhofkontraktion, die mit unregelmäßiger meist beschleunigter Kammertätigkeit verbunden ist.





◘ **Abb. 1.78.** Typisches Vorhofflattern mit negativen sägezahnartigen P-Zacken in den Ableitungen II, III, aVF und positiver P-Zacke in V_1

Pathogenese. Das Vorhofflimmern entsteht in erster Linie durch multiple kleine Reentrykreise, denen Inhomogenitäten der Leitungsgeschwindigkeit und Refraktärität im Vorhofmyokard zugrunde liegen. Wenige Minuten nach Beginn des Vorhofflimmerns kommt es im Vorhofmyokard zur Ansammlung von intrazellulärem Calcium und damit zur Verkürzung der Refraktärzeit. Dadurch wird das Flimmern perpetuiert.

Neuerdings wurde gezeigt, dass paroxysmales Vorhofflimmern sehr häufig von einem Fokus in den Muskelbrücken am Übergang der Lungenvenen in den linken Vorhof ausgeht. Mittels RF-Katheterablation lassen sich durch Pulmonalvenenisolation solche ektopischen Herde ausschalten und damit das Vorhofflimmern beseitigen. Allerdings kommen Rezidive vor.

Ursachen. Mitralstenose und andere Vitien mit Überdehnung des linken Vorhofes, koronare Herzkrankheit, akuter Infarkt mit Linksinsuffizienz, Hypertonie, Kardiomyopathien, Vorhofmyxome, Hyperthyreose, Alkoholismus. Nach Bypass-Operationen tritt oft mehrtägiges Vorhofflimmern auf. Nicht selten kommt Vorhofflimmern ohne erkennbare Ursache und ohne Hinweis auf eine strukturelle Herzerkrankung vor.

Klinik. Transitorisches Vorhofflimmern dauert weniger als 48 Stunden, persistierendes Vorhofflimmern länger als 48 Stunden, bildet sich aber spontan zurück. Wenn sich die Attacken wiederholen, spricht man von paroxysmalem Vorhofflimmern. Permanentes Vorhofflimmern bildet sich nicht mehr spontan zurück. Häufig geht paroxysmales im Laufe von Jahren in permanentes Vorhofflimmern über.

Unbehandelte Patienten haben meistens eine Tachyarrhythmia absoluta mit Pulsdefizit infolge schlechter Kammerfüllung. Die Kammerfrequenz kann in unbehandelten Fällen mit intaktem AV-Knoten 150–180/min erreichen. Die Flimmerfrequenz der Vorhöfe schwankt zwischen 350 und 600/min. Häufige Beschwerden während der Tachykardie sind Schwäche, Atemnot, Beklemmungsgefühl in der Brust und innere Unruhe. Durch die unökonomische Herztätigkeit können selbst kräftige Herzen nach einiger Zeit hämodynamisch dekompensieren. Auch Synkopen kommen vor. Die Normalisierung der Kammerfrequenz führt dann schnell zur Rekompensation. Bei insuffizienten Herzen droht auch im Falle normaler Kammerfrequenzen die Dekompensation, da mit dem Wegfall der Vorhofkontraktion die Inotropie schwächer wird. Durch Thrombenbildung in den stillstehenden Vorhöfen kann es zu Thromboembolien kommen, besonders bei Mitralstenosen und insuffizienten vergrößerten Herzen, auch bei Hyperthyreose. Bei idiopathischem Vorhofflimmern nimmt das Thromboembolierisiko jenseits des 70. Lebensjahres deutlich zu.

Diagnostik. Die Diagnose ergibt sich aus dem EKG (Abb. 1.79): Keine P-Zacken, stattdessen unregelmäßige kleine Flimmerwellen etwa 400–700/min von ungleicher Form und Größe, oft nur in Abl. V_1 zu erkennen (Abb. 1.75c). Absolute Arrhythmie der Kammern mit schmalem QRS-Komplex. Kammerfrequenz 60–140/min, abhängig von der AV-Überleitung, die durch verborgene Leitung (concealed conduction) gehemmt ist.

Zur Klärung der Ursache ist eine vollständige kardiologische Untersuchung einschließlich Echokardiographie und Ischämiediagnostik. In jedem Fall ist die Schilddrüsenfunktion zu überprüfen.

Therapie. Nach Möglichkeit Beseitigung der Ursache durch Behandlung des Grundleidens (Mitralkommissurotomie, Thyreostatika etc.). Die Therapiemaßnahmen zum Vorhofflimmern sind in Tab. 1.12 übersichtlich zusammengestellt.

Vorhofflimmern durch ein Automatiezentrum kann bei 70–85% der Patienten durch Ablation des Fokus an der Einmündung der Pulmonalvenen in den linken Vorhof geheilt werden.

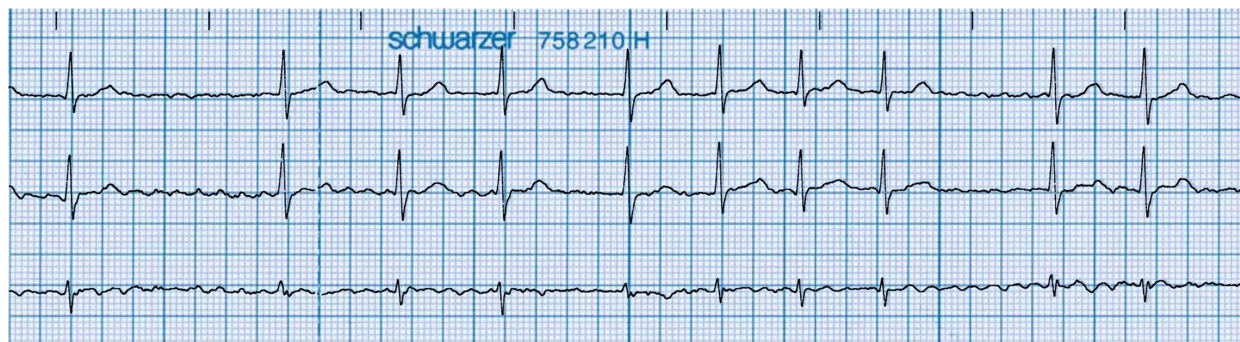


Abb. 1.79. Tachykardes Vorhofflimmern

Tabelle 1.12. Therapiemaßnahmen bei Vorhofflimmern

Akutbehandlung	Beim erstmals aufgetretenem Vorhofflimmern mit sekundären Kreislaufproblemen ist die umgehende transthorakale elektrische Defibrillation angezeigt. Zugleich wird mit der Antikoagulation begonnen (initial Heparin, Überleitung auf Phenprocoumon). Bei kompensierten Patienten wird zunächst die Kammerfreqenz auf 60–80/min gesenkt, z.B. mit Verapamil (mehrmals 80 mg/Tag p.o., dazu Digoxin (initial 0,4 mg i.v.). Alternativ kann mit dem kurz wirkenden β-Blocker Esmolol begonnen (500 µg/kg i.v. über 2–3 min) und die Frequenz mit einem oralen β-Blocker und Digoxin weiter stabilisiert werden. Die Kardioversion ist nicht dringlich. Zunächst sollte die Spontanremission abgewartet und die Antikoagulation eingeleitet werden.	
Elektive Kardioversion	Sie gelingt am sichersten mit elektrischer Defibrillation, die allerdings eine Kurznarkose erfordert. Alternativ kann sie unter Notfallbereitschaft mit Flecainid (1 mg/kg langsam i.v.) oder Propafenon (1 mg/kg langsam i.v.) versucht werden.	
	Cave: nicht bei koronarer Herzkrankheit!	
	Möglich ist auch die ärztlich überwachte Einleitung einer peroralen Konversion mit Chinidinhydrogensulfat (4×500 mg aller 4 h bis 2000 mg/Tag für 1–2 Tage). Dazu muss die AV-Überleitung mit Verapamil oder einem β-Blocker gebremst werden. Alternativ kann das besser verträgliche Amiodaron gegeben werden (initial 3–4 × 200 mg/Tag, nach 6 Tagen auf 200 mg/Tag zurückgehen). Auch eine langsamere Aufsättigung ist vertretbar.	
Langzeittherapie zwei prognostisch gleichwertige Strategien	**Frequenzkontrolle unter permanentem Flimmern**	Indiziert bei langem Bestehen des Flimmern (>12 Monate), strukturellen Herzkrankheiten und häufigen Flimmerrezidiven. Eine Ausnahme ist längeres Flimmern bei Herzinsuffizienz, weil die Wiederherstellung des Sinusrhythmus zur Verbesserung der Ventrikelfunktion führt. In solchen Fällen ist ein Versuch mit elektrischer Kardioversion nach bereits begonnener Behandlung mit Amiodaron plus β-Blocker indiziert. Die Frequenznormalisierung gelingt mit den Kombinationen Digoxin plus Calciumantagonist (Verapamil, Diltiazem) oder Digoxin plus β-Blocker. Digoxin, das den Vaguseffekt am AV-Knoten verstärkt, ist zur Frequenzkontrolle unter Belastung allein nicht geeignet, weil dann der Vagustonus abnimmt. Falls es nicht gelingt, die Kammerfrequenz auf ein normales Niveau zu senken, können β-Blocker ausnahmsweise mit Verapamil oder Diltiazem kombiniert werden. Ultima Ratio ist eine Radiofrequenzablation des AV-Knotens und die Kammerstimulation mit einem VVIR-Schrittmacher.
	Erhaltung des Sinusrhythmus	Zur Erhaltung des Sinusrhythmus können nach erfolgreicher Kardioversion verschiedene Antiarrhythmika eingesetzt werden. Die Mittel der Gruppen IA und IC sind wegen potentiell proarrhythmischer Wirkung nur nach Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit erlaubt. Gegen die Mittel der Gruppen II und III besteht dieser Vorbehalt bei normaler Herzfunktion nicht. Allen überlegen bei der Stabilisierung des Sinusrhythmus ist Amiodaron, das bei längerfristiger Anwendung jedoch zu ernsten Nebenwirkungen führen kann. Die meisten Antiarrhythmika erhöhen die Wahrscheinlichkeit einer Erhaltung des Sinusrhythmus von 30–50 auf 50–70% pro Jahr nach der Kardioversion.

1.10.7 Präexzitationssyndrome

Präexzitationssyndrome
- Wolff-Parkinson-White-Syndrom
- Präexzitation durch Mahaim-Fasern
- verkürztes AV-Intervall]

Wolff-Parkinson-White-Syndrom

Definition. Das Wolff-Parkinson-White-(WPW-)Syndrom ist eine Reentry-Tachykardie, die aufgrund einer akzessorischen Muskelbrücke (Kent-Bündel) zwischen Vorhof und Kammer mit antegrader und retrograder Leitung entsteht (Abb. 1.66a, Abb. 1.80b).

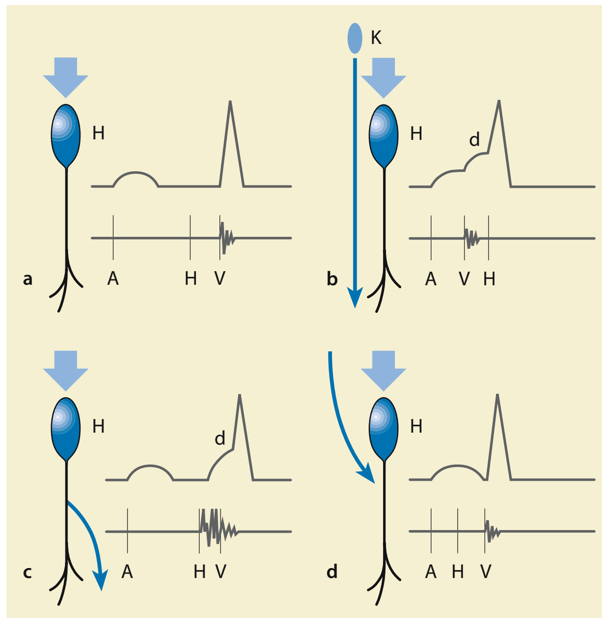


Abb. 1.80a–d. Präexzitation: Darstellung exzitatorischer Leitungsbahnen, des EKG und His-Bündel-Elektrogramm. **a** normaler Befund, **b** atrioventrikulärer Bypass (WPW-Syndrom), **c** nodoventrikuläres Bündel (Mahaim-Fasern), **d** AV-Knoten-Bypass (H = His-Bündel, K = Kent-Bündel, A = Atrium, V = Ventrikel, d = Delta-Welle) (nach J. Gallacker)

Ätiologie. Angeborener Defekt, der sich meist im frühen Erwachsenenalter manifestiert.

Varianten. Die akzessorische Bahn kann an verschiedenen Stellen der Vorhof-Kammer-Grenze lokalisiert sein. Ihre Auswirkungen hängen von ihrer Leitungsgeschwindigkeit ab, die von Fall zu Fall und auch beim einzelnen Patienten variiert:

- **Sinusrhythmus mit Früherregung der Kammern:** Die Kammern werden antegrad über den AV-Knoten und das akzessorische Muskelbündel erregt. Je höher die Leitungsgeschwindigkeit des Bündels, desto größer der Bereich des von ihm erregten Kammermyokards.
  EKG: Die vorzeitige Erregung eines Kammerabschnitts durch die akzessorische Leitung bewirkt eine Verkürzung des AV-Intervalls (<0,12 s) und eine Verbreiterung des QRS-Komplexes (>0,12 s) durch eine träge ansteigende R-Zacke bzw. träge abfallende Q-Zacke (Abb. 1.81). Das flache Anfangsstück des QRS-Komplexes nennt man Delta-Welle. Sie repräsentiert den vorzeitig erregten Kammerbezirk. Der QRS-Komplex ist genau um den Betrag verbreitert, um den das AV-Intervall verkürzt ist. Aus der Polarität der Deltawellen in den 12 Ableitungen des EKG kann auf die Lokalisation des Bündels geschlossen werden. Die T-Zacke ist meist diskordant zur Hauptausschlagrichtung von QRS.
- **Orthodrome AV-Reentrytachykardie:** Eine supraventrikuläre oder ventrikuläre Extrasystole, die das akzessorische Bündel noch refraktär antrifft, durchläuft dann folgende Kreisbahn: AV-Knoten und His-Bündel → Tawara-Schenkel → Kammern → retrograd die wieder leitungsfähige akzessorische Bahn zum Vorhof zurück, der inzwischen erneut erregbar geworden ist. Anschließend kreist die Erregung im Gegenuhrzeigersinn weiter. Bei dieser orthodromen Tachykardie bleibt der QRS-Komplex schmal, da die Kammererregung auf normalem Weg erfolgt. Die Deltawelle verschwindet. Die negative P-Zacke liegt im frühen ST-Segment. Kammerfrequenz 150–250/min. Bei sehr langsamer retrograder Leitung des Kent-Bündels kann sich eine orthodrome Reentrytachykardie auch ohne Extrasystole entwickeln.
- **Antidrome AV-Reentrytachykardie:** Bei dieser seltenen Variante kreist die Erregung im Uhrzeigersinn. Eine Extraystole trifft den AV-Knoten refraktär an, wird antegrad durch das Kent-Bündel zum Ventrikel geleitet und retrograd über den AV-Knoten zum Vorhof zurück.
  EKG: QRS verbreitert mit Delta-Welle. Negatives P im ST-Segment.
- **AV-Reentrytachykardie bei verborgenem WPW-Syndrom:** In diesen seltenen Fällen leitet das Kent-Bündel nur retrograd. Es kann zu orthodromen Reentry-Tachykardien kommen, die schwer zu diagnostizieren sind, weil das EKG im Sinusrhythmus keine Delta-Welle aufweist. Die negative P-Zacke liegt im Bereich des ST-Intervalls. Klärung erlaubt die elektrophysiologische Untersuchung.

Klinik. Viele Patienten mit Delta-Welle im EKG bleiben asymptomatisch. Bei sonst Gesunden werden auch die paroxysmalen Tachykardien relativ gut toleriert. Sehr hohe Frequenzen können zu Schwindelgefühl führen, bei Koronarkranken zu Angina pektoris.

> **!** **Lebensbedrohlich ist hinzutretendes Vorhofflimmern. Da das akzessorische Bündel eine kurze Refraktärzeit hat, droht Kammerflimmern.**

Therapie. Asymptomatische Patienten mit Früherregung werden nicht behandelt. Anfallbeendigung mit Karotisdruck, Adenosin oder Verapamil i.v. Mittel der Wahl bei symptomatischen Patienten ist die definitive Behandlung mit RF-Katheterablation des akzessorischen Bündels.

> **!** **Bei Vorhofflimmern darf Verapamil nicht i.v. gegeben werden, weil es Kammerflimmern auslösen kann. Im Notfall elektrische Kardioversion.**

Präexzitation durch Mahaim-Fasern

Nach der Lokalisation der Mahaim-Fasern (Abb. 1.66) unterscheidet man 2 Formen.

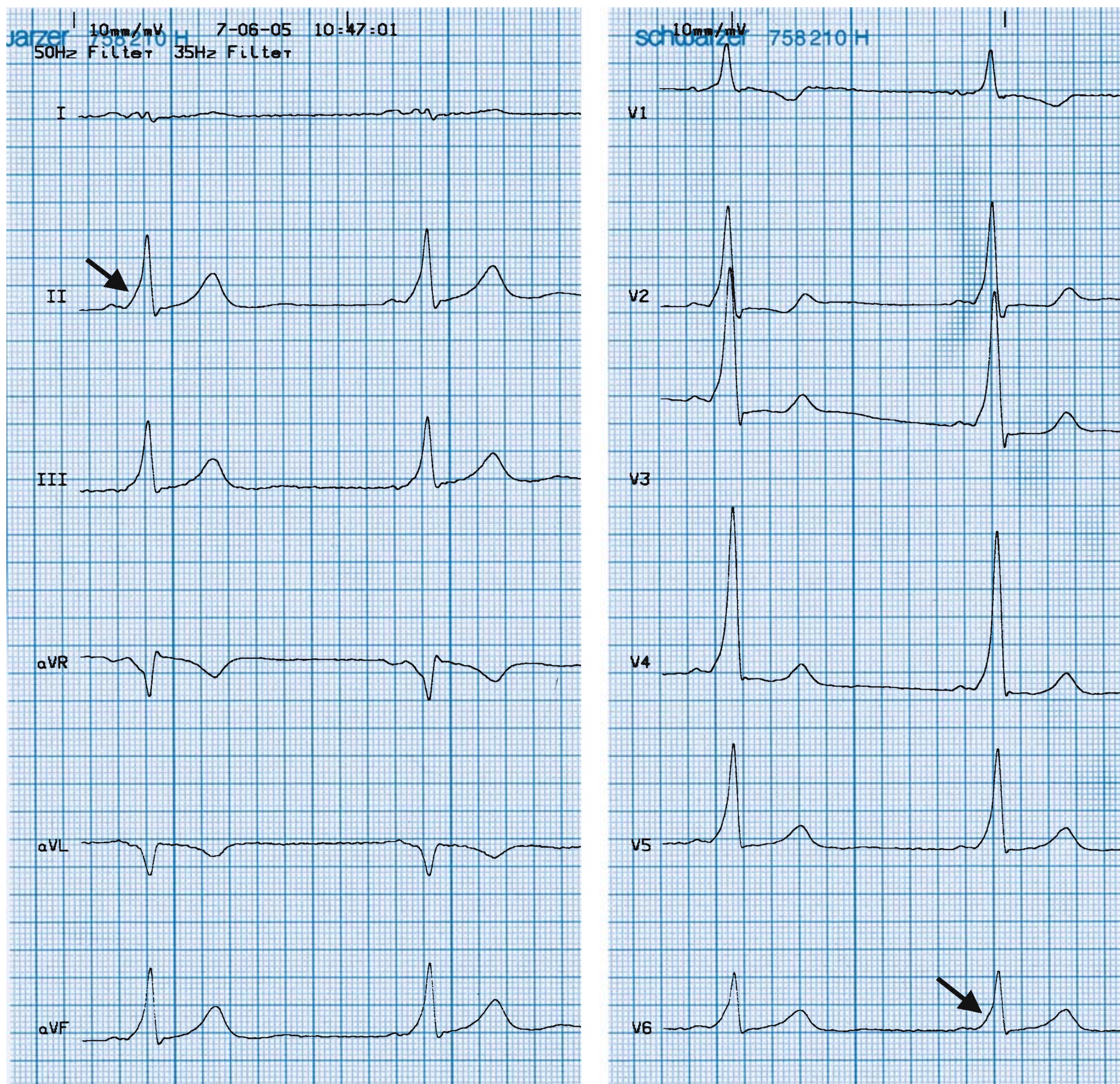


Abb. 1.81. EKG einer 28-jährigen Patientin mit WPW-Syndrom und intermittierenden Tachykardien: positive Delta-Welle in II, III, aVF, V_2–V_6

Nodoventrikuläres Bündel

Verbindung zwischen AV-Knoten und rechtem Ventrikel (Abb. 1.80c). Präexzitation mit verkürzter PQ-Zeit und Delta-Welle kann bei Sinusrhythmus fehlen und erst nach Vorhofstimulation wegen Verzögerung der AV-Überleitung sichtbar werden. Reentry-Tachykardie antegrad über das akzessorische Bündel, retrograd von den Kammern über die Tawara-Schenkel und das His-Bündel zum AV-Knoten zurück. QRS hat dabei die Form wie beim Linksschenkelblock.

Klinik. Symptome und Therapie der Reentry-Tachykardie bei nodoventrikulärer Verbindung entsprechen denen beim WPW-Syndrom. Vorhofflattern und -flimmern führen nicht zu bedrohlicher Kammertachykardie, weil die Impulse einen Teil des AV-Knotens passieren müssen.

Therapie. Entsprechend wie beim WPW-Syndrom.

Faszikuloventrikuläres Bündel

Bei normaler AV-Leitung ist die PQ-Zeit hier normal. Da das Bündel langsamer leitet als die Purkinje-Fasern ergibt sich keine Deltawelle, sondern nur eine leichte Deformierung der R-Zacke. Im His-Bündel-EKG ist die AH-Zeit normal, die HV-Zeit verkürzt. Spezifische Arrhythmien für dieses Bündel sind nicht bekannt.

Verkürztes AV-Intervall

Definition. Vorzeitige Kammererregung durch ein atriofaszikuläres Bündel.

Klinik. Häufiges Phänomen, wahrscheinlich ohne pathologische Bedeutung.

EKG. PQ 0,12 s oder kürzer, keine Deltawelle, QRS-Komplex normal (Abb. 1.80d). In der Mehrzahl der Fälle nimmt die PQ-Zeit bei rascher Vorhofstimulation zu, nur bei etwa 10% der Fälle bleibt sie verkürzt. Demnach scheint die verkürzte PQ-Zeit überwiegend auf einer beschleunigten AV-Knotenleitung und nicht auf einer Umgehung des AV-Knotens zu beruhen.

1.10.8 Ventrikuläre Reizbildungsstörungen

Ventrikuläre Reizbildungsstörungen
- ventrikuläre Extrasystolen
- Kammertachykardien
- Kammerflattern und Kammerflimmern

Ventrikuläre Extrasystolen (VES)

Definition. Vorzeitige Extraschläge mit Erregungsursprung in den Ventrikeln (Purkinje-Fasern oder Myokard).

Einteilung der Extrasystolen:
- monomorphe Extrasystolen: mehrere Extrasystolen mit identischer Konfiguration im EKG
- monotope Extrasystolen: Extrasystolen mit identischer Konfiguration und gleichem Ursprung
- Couplet: 2 aufeinander folgende VES
- Bigeminus: regelmäßige Abfolge eines Normalschlages und einer Extrasystole
- Trigeminus: jeder VES folgen 2 Normalschläge
- Triplet: 3 VES
- 3 oder mehr sukzessive VES: ventrikuläre Tachykardie.

Gelegentliche VES kommen häufig bei Gesunden vor, mit dem Alter zunehmend.

Pathogenese. In Betracht kommen Reentry-Mechanismus, fokale ektopische Impulsbildung und triggernde Nachpotenziale.

Ursachen.
- **organisch:** Myokarditis, Infektionen, koronare Herzkrankheit und Infarkt
- **toxisch:** Digitalis, Anästhesie, Antiarrhythmika
- **metabolisch:** Elektrolytstörungen (Hypo- und Hyperkaliämie), Hypoxie, Azidose, Urämie
- **mechanisch:** Katheter, Traumen.

Klinik. Symptome wie bei supraventrikulären Extrasystolen (► Kap. 1.1.5). VES sollten immer Anlass zu einer gründlichen Herzuntersuchung und zur Fahndung nach versteckten Entzündungsherden (Tonsillen, Zähnen, Nebenhöhlen) sein. Die Behandlung des Grundleidens ist vorrangig. Auf Tabak, Alkohol und Kaffee sollte versuchsweise verzichtet werden. Eine Belastungsextrasystolie kann auf koronaren Durchblutungsstörungen oder Drucksteigerung in den Ventrikeln beruhen. Eine Ruheextrasystolie, die unter Belastung verschwindet ist meistens harmlos, muss es aber nicht sein.

> **Die Bedeutung ventrikulärer Extrasystolen hängt von der klinischen Situation ab und wird nicht mehr nach der Lown-Klassifikation bemessen.**

In Abwesenheit einer organischen Herzerkrankung mindern VES die Lebenserwartung nicht und erfordern auch keine Einschränkung der körperlichen Aktivität. Dagegen bedeuten ventrikuläre Arrythmien bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit eine Verdoppelung des Risikos, am Herzinfarkt und an allen anderen Mortalitätsursachen zu sterben. Dabei ist die Arrhythmie eher ein Marker für die Herzkrankheit als die unmittelbare Todesursache. Patienten mit VES, die bei elektrophysiologischer Untersuchung keine Kammertachykardie bekommen, haben ein geringes Risiko, einen akuten Herztod zu erleiden. Bei Patienten nach frischem Herzinfarkt mit 1–10 VES pro Stunde ist das Risiko eines Kammerflimmerns erhöht. Ein Kammerflimmern wird allerdings in der Hälfte der Fälle ohne vorausgehende ventrikuläre Rhythmusstörungen (VES, R-auf-T-Phänomen, Bigeminus, multiforme QRS-Komplexe, Salven von 2, 3 und mehr Komplexen) beobachtet. Umgekehrt bleibt bei der Hälfte der Patienten mit solchen Rhythmusstörungen ein Kammerflimmern aus. Demnach ist die prognostische Bedeutung ventrikulärer Arrhythmien unsicher.

EKG. Vorzeitig einfallende, verbreiterte (QRS >0,11 s), schenkelblockartig deformierte Kammerkomplexe ohne Korrelation zur P-Zacke. Bei rechtsventrikulärem Ursprung Linksschenkelblockbild, bei linksventrikulärem Ursprung Rechtsschenkelblockbild. Die QRS-Verbreiterung und Schenkelblockbilder beruhen auf der langsamen myokardialen Erregungsleitung. Sie hat auch zur Folge, dass die Erregungsrückbildung an der zuerst erregten Stelle beginnt, woraus sich eine zur Hauptausschlagsrichtung von QRS diskordante T-Zacke ergibt (Abb. 1.82).

Die postextrasystolische Pause ist meist kompensatorisch (R–R* + R*–R = 2 R–R), da der Sinusknoten nur selten durch eine

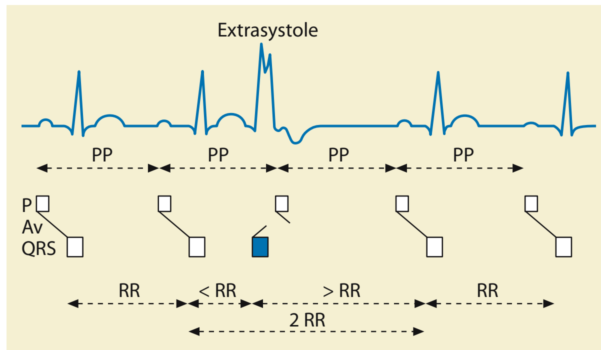


Abb. 1.82. Kammerextrasystole mit kompensatorischer Pause

retrograde (ventrikuloatriale) Leitung gelöscht wird. Andernfalls ist die postextrasystolische Pause nicht kompensierend. Die Sinuserregung trifft auf einen durch die VES refraktär gewordenen Ventrikel. Erst der nächste Sinusimpuls wird übergeleitet. Sehr frühe diastolische VES beginnen in Höhe der T-Zacke (R- auf T-Phänomen) und disponieren zu Kammertachykardien und Kammerflimmern. Interponierte VES fügen sich zwischen zwei R-Zacken ein, ohne deren Abstand wesentlich zu verändern. Monomorphe VES sind als monotop (unifokal) aufzufassen. Auch polymorphe VES können monotop sein, sie haben dann ein konstantes Kopplungsintervall und weichen infolge variabler Erregungsausbreitung in der Form voneinander ab. Polytope VES sind polymorph und zeigen ein variables Kopplungsintervall.

Therapie. Elimination der auslösenden Faktoren, falls erkennbar. Korrektur der Elektrolytwerte. Auslassversuch mit Digitalis. Bei Patienten mit unklarer rhythmologischer Situation (z.B. Synkopen fraglicher Ursache) ist eine elektrophysiologische Untersuchung angezeigt. Symptomatische Patienten sind vorübergehend antiarrhythmisch zu behandeln, zunächst mit β-Blockern, wenn nötig mit Amiodaron. Patienten mit einer Ejektionsfraktion <30% nach Myokardinfarkt oder infolge DCM erfüllen nach großen Studien (MADIT I, MADIT II) die Kriterien für die Implantation eines automatischen Defibrillators (ICD).

Kammertachykardien

Definition. Drei oder mehr aufeinander folgende ektopische Kammerkomplexe, deren Frequenz 100/min überschreitet.
Zu unterscheiden sind:
- **ventrikuläre Dauertachykardien** (>30 s: sustained type), die hämodynamische Symptome (Hypotonie, Synkopen) verursachen und dringend therapiebedürftig sind
- **intermittierende ventrikuläre Tachykardien** (<30 s: non-sustained type): verlaufen oft asymptomatisch.

Mechanismen. Überwiegend Reentry, seltener Triggerung durch Nachpotenziale und fokale Automatie.

EKG. Frequenz bis 250/min, meist 130–170/min und ganz regelmäßig. AV-Dissoziation (Kammern schneller als Vorhöfe, am besten in V_1 sichtbar) für VT beweisend. QRS Verbreiterung (>120 ms, meist >140 ms), mit Achsenabweichung gegenüber dem QRS im Sinusrhythmus nach links oder rechts.
- **Konkordanz der QRS-Komplexe in den Brustwandableitungen.** Bei positiver Konkordanz (QRS in V_1–V_6 überwiegend positiv) Erregungsursprung im posterobasalen linken Ventrikel. Bei negativer Konkordanz (QRS in V_1–V_6 überwiegend negativ) Erregungsursprung im anterolateralen linken Ventrikel.
- **QRS-Morphologie.** Bei Rechtsschenkelblockbild sprechen biphasisches QRS in V_1 und RS (R:S-Verhältnis <1) in V_6 für VT und gegen aberrierende Leitung einer SVT, die in V_1 zum QRS-Komplex führt. Beim Linksschenkelblockbild sprechen ein breites initiales r (>30 ms) und eine breite (>70 ms) sowie geknotete S-Zacken für VT. Die Abb. 1.83 zeigt das Original-EKG einer nichtanhaltenden (non sustained) Kammertachykardie.

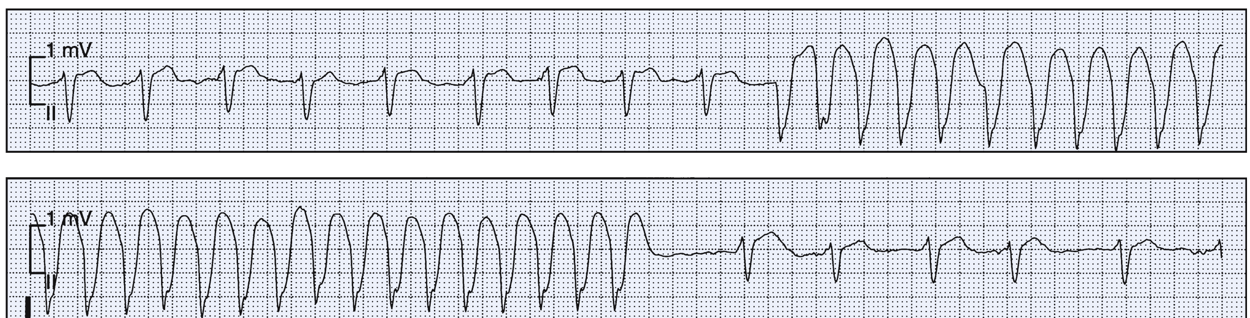


Abb. 1.83. Nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardie

! Alle Kammertachykardien sind sehr ernst zu nehmen, da sie das Risiko des akuten Herztodes durch Übergang in Kammerflimmern beinhalten.

Allgemeine Therapie: Medikamentös sind manchmal β-Blocker oder Calciumantagonisten und β-Blocker wirksam. Am zuverlässigsten ist die Wirkung von Amiodaron. In manchen Fällen ist die RF-Katheterablation möglich. Sicheren Schutz gewährt ein implantierter Defibrillator.

Kammertachykardie bei koronarer Herzkrankheit

Hochgradige Gefährdung durch Übergang in Kammerflimmern. Mechanismen: Hauptsächlich Reentry im Narbengewebe, im Frühstadium eines Infarkts auch Automatie und Nachpotenziale. Risikofaktoren: Herabgesetzte linksventrikuläre Ejektionsfraktion, intermittierende VT, Nachpotenziale, Alternans der T-Welle (von Schlag zu Schlag), starre Sinusfrequenz (Wegfall des Vaguseinflusses), durch programmierte elektrische Stimulation induzierbare VT.

Ischämische ventrikuläre Tachykardie ohne koronare Arteriosklerose

Bei jungen Patienten mit abnormem Abgang der Koronararterien, Embolie der Koronararterien durch Thromben oder Vegetationen. Relative Ischämie bei Hypertrophie, schwerer Hypertonie und Aortenstenose.

Kammertachykardie bei Myokarditis

Vorkommen bei Myokardsarkoidose, akute Myokarditiden und Trypanosomiasis (Chagas-Krankheit). Behandlung des Grundleidens. Vorübergehend β-Blocker.

Kammertachykardien mit/ohne Kardiomyopathie

Es werden 3 Formen unterschieden, die in Tab. 1.13 dargestellt sind.

Langes QT-Syndrom

Definition. Arrhythmogene Anomalie mit Anfälligkeit für lebensbedrohliche Kammerarrhythmien, die angeboren oder erworben sein kann.

Genetisch bedingtes langes QT-Syndrom. Nach dem Erbgang ist das autosomal-dominante **Romano-Ward-Syndrom** vom seltenen autosomal-rezessiven **Jervell-** und **Lange-Nielsen-Syndrom** zu unterscheiden, das mit Taubheit assoziiert ist. Molekularbiologisch nachgewiesen sind 6 unterschiedliche genetische Defekte, von denen 5 Ionenkanäle der Myozyten modifizieren und einer das Membranmolekül Ankyrin betrifft. Gemeinsam ist allen eine Verlängerung der QT-Zeit mit genspezifischen Unterschieden des ST-T-Abschnitts (Abb. 1.84). Symptombeginn ist häufig schon in den ersten beiden Lebensdekaden einschließlich der Neugeborenenperiode. Der Schweregrad variiert von häufigen Synkopen, die zum akuten Herztod führen können, bis zu sub-

Tabelle 1.13. Einteilung der Kammertachykardien mit/ohne Kardiomyopathie

Form	Definition	
Ventrikuläre Tachykardie bei idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie	– hohes Risiko bei herabgesetzter Ejektionsfraktion (EF ≤ 30%) und Kammerextrasystolie – Reentrymechanismus durch verzögerte Erregungsleitung in den Purkinje-Fasern der Tawara-Schenkel	
Ventrikuläre Tachykardie bei hypertrophischer Kardiomyopathie	– bei 25–50% der Patienten asymptomatische intermittierende VT, Gefährdung durch Kammerflimmern (in 40% der Fälle während oder nach mittlerer/schwerer körperlicher Anstrengung) – Auslösung durch relative Ischämie und Sympathikusaktivierung – meist VT mit Linksschenkelblockbild	
Monomorphe ventrikuläre Tachykardie bei normalem Herzen	– betrifft junge Erwachsene, Männer bevorzugt	
	Variante I	– Erregungsursprung: automatischer Fokus in der Ausflussbahn des rechten Ventrikels. Ansprechen auf Verapamil oder β-Blockade – im Tachykardie-EKG Rechtslage-Typ der Extremitätenableitungen und Linksschenkelblock im Brustwand-EKG – teilweise intermittierend auftretend – plötzlicher Herztod selten
	Variante II	– idiopathische linksventrikuläre Tachykardie mit Erregungsursprung in der Spitze des linken Ventrikels – wahrscheinlich Reentry-Mechanismus – Rechtsschenkelblockbild im Brustwand-EKG – spricht auf Verapamil, aber nicht auf β-Blockade an – plötzlicher Herztod selten

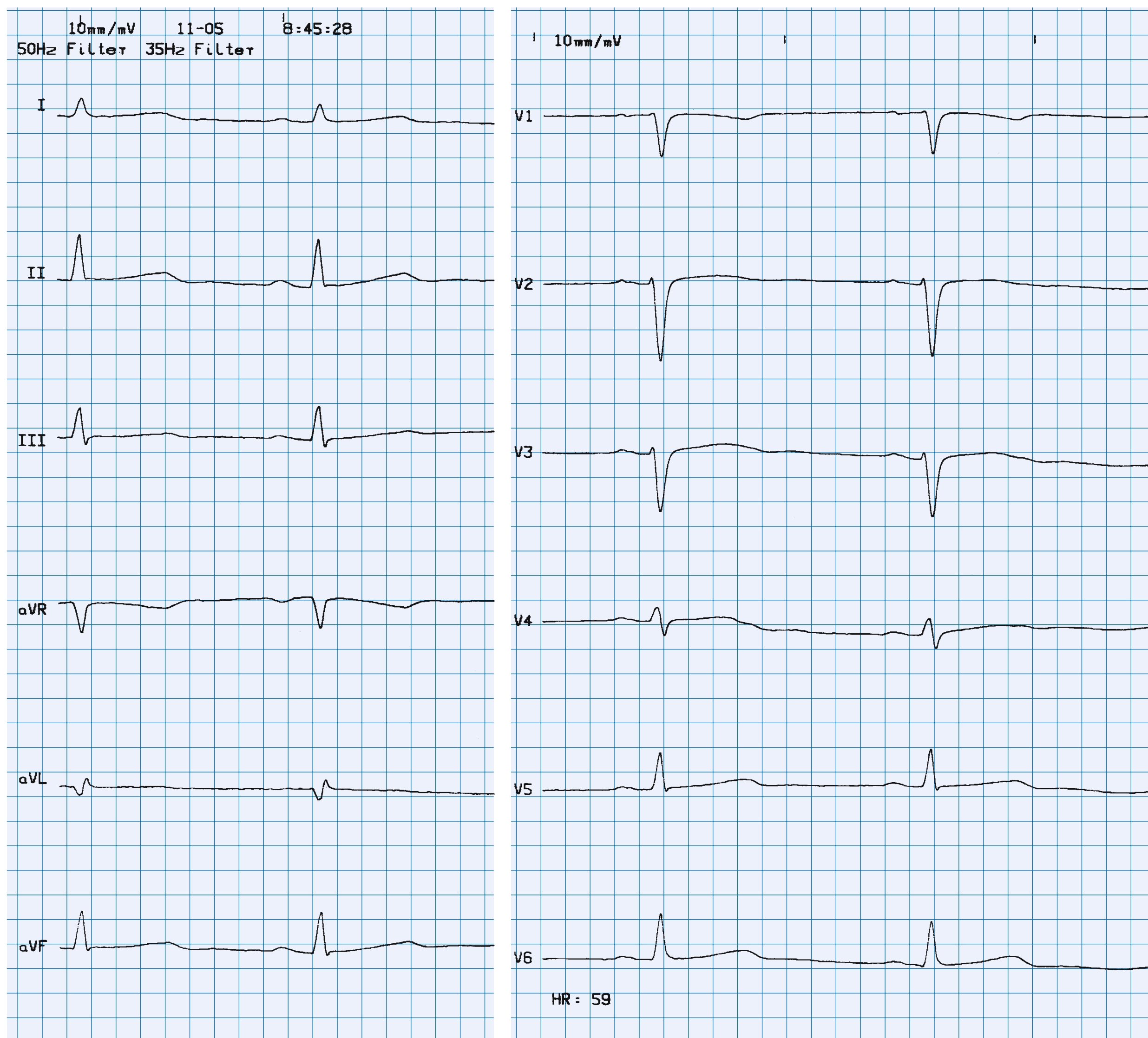


Abb. 1.84. Long-QT-Syndrom bei einer 23-jährigen Patientin (QT-Zeit 480 ms bei einer Herzfrequenz von 60/min). Genetisch: LQT_5, $KCNE_1$ (2% aller LQT). Vor 5 Jahren ICD-Implantation nach Kammerflimmern und Reanimation mit 3-maliger Defibrillation

klinischen Formen ohne Arrhythmien. Das Risiko von Ereignissen ist bei einem QT-Intervall >500 ms um über 50% höher als bei einem Intervall <500 ms.

Die häufigsten Varianten sind:

- **LQT1.** Häufigste Variante mit einem Gendefekt am Kaliumkanal I_{ks}, der die Repolarisation verzögert. Erhöhtes Risiko bei physischem und psychischem Stress, besonders beim Schwimmen. Auf solche Situationen entfallen 90% der Todesfälle.
- **LQT2:** Gendefekt am Kaliumkanal I_{kr} mit Verzögerung der Repolarisation. Erhöhtes Risiko beim Erwachen und bei emotionaler Belastung.
- **LQT3:** Der genetische Defekt betrifft einen Natriumkanal und verursacht eine Steigerung des späten Na^+-Einwärtsstroms. Die meisten Ereignisse passieren in Ruhe und im Schlaf (64%) und nur 4% bei Anstrengungen.

Die Synkopen werden häufig durch Torsades de Pointes verursacht. Anhaltende Kammertachykardien können in Kammer-

flimmern übergehen. Patienten, von denen Angehörige in jungen Jahren plötzlich verstarben, haben ein hohes Mortalitätsrisiko.

Therapie. Asymptomatische Patienten der Typen LQT1 und LQT2 mit komplexen Arrhythmien oder positiver Familienanamnese erhalten hochdosierte β-Blocker. Wenn Synkopen auftreten ist ein ICD indiziert. Bei dem seltenen LQT3-Typ sind β-Blocker nicht indiziert. Sie scheinen auf Mexiletin anzusprechen.

Erworbenes langes QT-Syndrom. Verursacht werden kann es durch verschiedene Pharmaka: Chinidin, Procainamid, Sotalol, Amiodaron, Disopyramid, Phenothiazine oder trizyklische Antidepressiva, Terfenadin und Erythromycin. Weitere Risikofaktoren sind Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, flüssige Proteindiät, Hunger, bradykardes Vorhofflimmern und Mitralklappenprolaps. **Klinisch manifestiert es sich mit** Synkopen durch Torsades de Pointes, Kammertachykardien und Kammerflimmern.

Therapie. Gegen Torsades de Pointes 1–2 g Magnesiumsulfat i.v., bei Bradykardie Schrittmacherstimulation der Vorhöfe oder Ventrikel.

! Auslösende Pharmaka absetzen und künftig strikt meiden. Hypokaliämie ausgleichen.

Brugada-Syndrom

Genetischer Defekt der Na^+-Kanäle mit Repolarisationsstörung im Epikard des rechten Ventrikels, der in der Repolarisationsphase zu einem Spannungsgradienten zwischen Epi- und Endokard führt und zur Reentry-VT führen kann.

EKG im Sinusrhythmus. Inkompletter Rechtsschenkelblock mit starker ST-Hebung in V_1–V_3. Vorkommen bei jungen Erwachsenen hauptsächlich in Asien. Hohe Rate an plötzlichem Herztod. Primärtherapie mit implantierbarem Defibrillator.

Katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie (CPVT)

Autosomal-dominant erbliche Krankheit, deren Gendefekte Proteine betrifft, die den intrazellulären Calciumtransport regulieren oder Calcium im sarkoplasmatischen Retikulum binden. Neben eindeutig familiärem gibt es sporadisches Vorkommen. Bei organisch gesunden Herzen treten unter körperlicher und psychischer Belastung schon im Kindesalter Synkopen und Krämpfe auf, auch akute Todesfälle. Kennzeichnend ist die Auslösung durch adrenale Stimulation mit Rechtsschenkelblockbild während der Tachykardie bei unauffälligem Ruhe-EKG. Gutes Ansprechen auf β-Blocker.

Arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie

Genetisch bedingte progrediente Kardiomyopathie, die bei jungen Menschen im rechten Ventrikel mit fleckförmiger Fettinfiltration und Myokardzellendegeneration beginnt und zur Dilatation und Kontraktionsschwäche führt. Beginn der klinischen Manifestation mit ventrikulärer Extrasystolie und schnellen ventrikulären Reentrytachykardien, teils mit Synkopen.

EKG.
VT-EKG: Linksschenkelblockbild (wegen rechtsventrikulären Ursprungs der Tachykardie).

EKG im Sinusrhythmus: inkompletter Rechtsschenkelblock mit gekerbter S-Zacke und negativer T-Welle in V_1 und V_2.

Therapie. Eine RF-Katheterablation kann versucht werden. Wegen der Progredienz der Rhythmusstörungen ist in der Regel ein ICD indiziert.

Kammerflattern und Kammerflimmern

Definition. Hochfrequente Erregung der Kammern mit sofortigem Sistieren der Blutförderung (Herz- und Kreislaufstillstand). Häufigste Ursache des plötzlichen Herztodes.

Pathogenese. Multiple Reentrykreise infolge inhomogener Erregungsleitungsgeschwindigkeit und Refraktärität in den Herzkammern.

Ätiologie. Koronare Herzkrankheit (nur in etwa 25% der Fälle ein frischer Myokardinfarkt), Kardiomyopathien, Präexzitationssyndrom mit Vorhofflimmern, QT-Verlängerungssyndrome, Cor pulmonale, Elektrounfall, toxische Herzschädigung durch Glykoside, Narkotika, Katecholamine etc.

Klinik. Bewusstseinsverlust, Apnoe, Blutdruckabfall auf Null.

EKG.
- **Kammerflattern:** einwellige, große, regelmäßige Oszillationen mit einer Frequenz von 150–300/min. Von einer schnellen ventrikulären Tachykardie manchmal schwer zu unterscheiden (Abb. 1.77e).
- **Kammerflimmern:** hochfrequente, unregelmäßige biphasische Undulationen von unterschiedlicher Amplitude und Form. QRS, ST und T fehlen. Auslösung durch eine früh- oder spätsystolische VES oder eine VT (Abb. 1.77f).

Therapie. Reanimation mit elektrischer Defibrillation. Der überlebte Herzstillstand ist heute eine eindeutige Indikation zur Implantation eines Defibrillators.

1.10.9 Erregungsleitungsstörungen

Erregungsleitungsstörungen
- Sinuatriale Blockierungen
- Atrioventrikuläre Blockierungen
- Intraventrikuläre Blockierungen

Sinuatriale Blockierungen

Definition. Blockierungen der Erregungsleitung vom Sinusknoten zum Vorhofmyokard.

EKG.
- **SA-Block 1. Grades:** Verlängerte sinuatriale Leitungszeit ohne Leitungsausfall. Im Oberflächen-EKG nicht erkennbar. Direkter Nachweis im intrakardialen Sinusknoten-Elektrogramm. Indirekter Nachweis durch vorzeitige atriale Einzelstimulation möglich.
- **SA-Block 2. Grades Typ I (Wenckebach-Periodizität):** Ausfall der sinuatrialen Leitung nach progressiver Verlängerung der Leitungszeit. Da die Zunahme des Überleitungsintervalls zwischen dem ersten und zweiten Schlag der Periodizität am größten ist und dann progressiv kleiner wird, resultiert im EKG ein Herzschlagausfall nach zunehmender P-P-Verkürzung (Abb. 1.85a).
- **SA-Block 2. Grades Typ II:** Intermittierender Leitungsausfall ohne vorangehende Verlängerung der Leitungszeit. Ausfall eines Herzschlages, so dass ein Abstand von einem doppelten (oder vielfachen) P-P-Intervall entsteht (Abb. 1.85b).

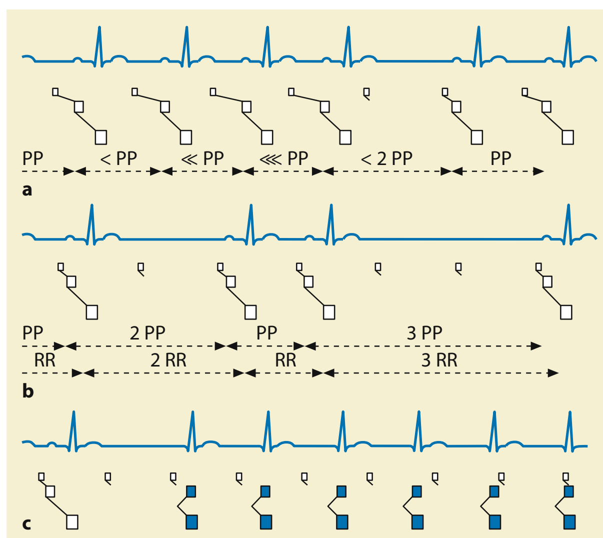


Abb. 1.85a–c. Sinuaurikuläre Leitungsstörungen. **a** SA-Block 2. Grades (Typ I), **b** SA-Block 2. Grades (Typ II), **c** SA-Block 3. Grades

- **SA-Block 3. Grades** Totale Blockierung der Sinusimpulse. Nach präautomatischer Phase tritt ein Knotenersatzrhythmus auf (mit normalem QRS-Komplex ohne vorausgehende P-Zacke) (Abb. 1.85c).

Ätiologie. Extreme Vagotonie, organische Sinusknotenschädigung (Ischämie, Entzündung, Degeneration), Pharmaka (Digitalis, Chinidin und andere Antiarrhythmika), besonders bei vorbestehender Sinusknotendysfunktion.

Klinik. Langsamer Puls bzw. pausenartiger Pulsausfall. Bei höhergradiger Bradykardie Absinken des Herzminutenvolumens mit Schwindelgefühl, Atemnot, evtl. auch Synkopen (Adam-Stokes-Anfälle). Im Rahmen eines Sinusknotensyndroms oft mit Störungen der Sinusknotenautomatie, atrialen Tachyarrhythmien und AV-Leitungsstörungen kombiniert.

Therapie. Pharmaka mit leitungsverzögernder Wirkung absetzen. In akuten Situationen können Orciprenalin (Alupent) und Atropin versucht werden. Bei rezidivierenden SA-Blockierungen Indikation zur Schrittmacherimplantation.

Atrioventrikuläre Blockierungen

Definition. Blockierungen der Erregungsleitung von den Vorhöfen zu den Kammern.

Ursachen. Verlängerungen des PQ-Intervalls sind häufig ein stabiler Restzustand nach Myokarditiden (Diphtherie, rheumatisches Fieber u.a.). Ausgelöst durch Medikamente (Digitalis, Antiarrhythmika) oder kongenitale Defekte (ASD, VSD). AV-Blöcke 2. und 3. Grades kommen nach Herzinfarkt, bei Kardiomyopathien und Vitien aller Art, nach Traumen und bei primärer Degeneration des Leitungssystems (Lev-Krankheit) vor.

Diagnostik.
Standard-EKG.
- **AV-Block 1. Grades:** Gleichmäßige Verlängerung des AV-Intervalls ohne Leitungsausfall. PQ-Zeit >0,20 s. Bei normalem QRS-Komplex ist die Leitungsstörung überwiegend im AV-Knoten (87%), seltener im His-Bündel (13%) lokalisiert, bei einem Schenkelblock zu 50–80% distal des His-Bündels in den noch leitenden Faszikeln. Auch Kombinationen kommen vor (Abb. 1.86a).
- **AV-Block 2. Grades Typ I (Mobitz-I-Block, Wenckebach-Typ):** Partieller AV-Block mit progressiver Verlängerung des AV-Intervalls bis zum Leitungsausfall (P-Zacke ohne QRS), der sich periodisch wiederholt (Wenckebach-Periodik). Die Leitungsstörung liegt im AV-Knoten (Abb. 1.86b).
- **AV-Block 2. Grades Typ II (Mobitz-II-Block):** Partieller AV-Block mit konstanten AV-Intervallen. Bei normaler oder konstant verlängerter PQ-Zeit folgt auf einzelne zeitgerechte P-Zacken kein QRS-Komplex. Lokalisation der Leitungsunterbrechung im AV-Knoten oder His-Purkinje-System.

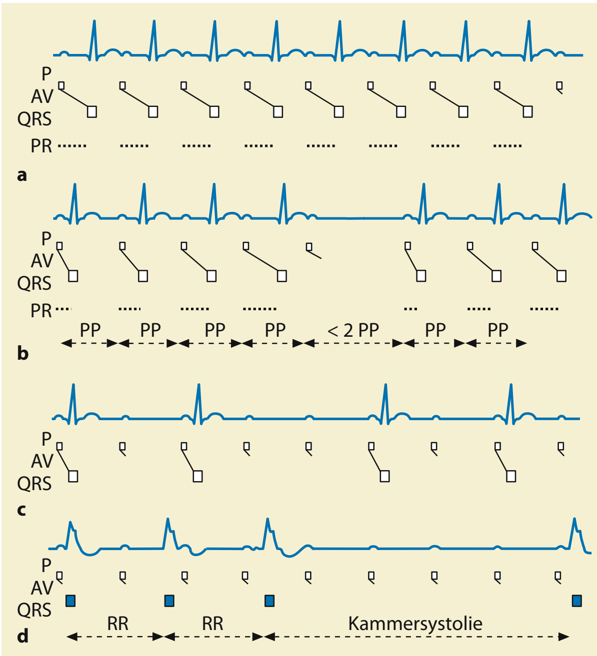


Abb. 1.86a–d. AV-Leitungsstörungen. **a** AV-Block 1.Grades (PQ konstant verlängert), **b** AV-Block 2. Grades Typ I (Wenkebach-Periodik), **c** AV-Block 2. Grades Typ II, **d** AV Block 3. Grades (totaler Block)

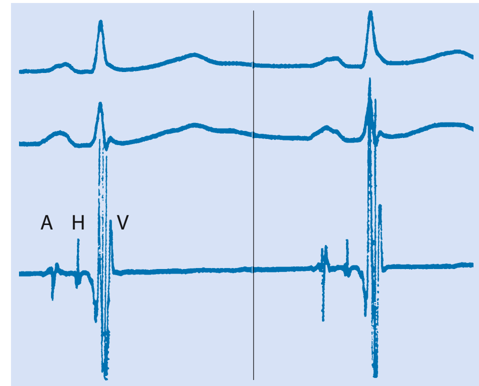


Abb. 1.87. His-Bündel-Elektrogramm (A-H-Intervall 110 ms, H-V-Intervall 35 ms).

Bei vorbestehendem bifaszikulären Block erfolgt die Leitungsunterbrechung im noch leitenden Faszikel (trifaszikulärer Block). Das Verhältnis der übergeleiteten zu den blockierten Impulsen kann 2:1, 3:1 oder 4:1 betragen (Abb. 1.86c).

- **AV-Block 3. Grades (kompletter oder totaler AV-Block):** Vollständige Blockierung der Vorhof-Kammer-Überleitung im AV-Knoten, im His-Bündel oder in beiden Tawara-Schenkeln zugleich (trifaszikulärer Block) (Abb. 1.86d). Vorhöfe und Kammern schlagen unabhängig voneinander. Vorhoferregung meistens durch den Sinusknoten (80%), selten durch Vorhofflimmern oder -flattern (20%). Kammererregung durch ein AV-junktionales (sekundäres) oder ein ventrikuläres (tertiäres) Automatiezentrum, je nach Lokalisation des Blockes:
  - **AV-Knotenblock:** AV-junktionaler Ersatzrhythmus (Frequenz 40–60/min, bei Belastung zunehmend, QRS-Komplexe normal).
  - **Block im His-Bündel:** Kammerersatzrhythmus mit Ersatzzentrum im unteren Teil des His-Bündels oder in den Faszikeln (Frequenz unter 40/min), oft instabil. QRS beim tiefen His-Bündel-Ersatzrhythmus meistens deformiert, bei faszikulärem Ersatzrhythmus verbreitert;
  - **Infra-His-Block:** ventrikulärer Kammerersatzrhythmus (Frequenz 30–40/min), instabil, QRS-Komplexe verbreitert.

His-Bündel-Elektrogramm. Erlaubt die abschnittsweise Messung der AV-Überleitung (Abb. 1.87 und Tab. 1.14).

Methode: Über die V. femoralis wird unter Röntgenkontrolle ein bipolarer Elektrodenkatheter in den rechten Ventrikel vorgeführt

Tabelle 1.14. Pathologische Befunde im His-Bündel-Elektrogramm

Blockierungsgrad	Befund
AV-Block 1. Grades	meistens Verlängerung von A-H, selten von H-V
AV-Block 2. Grades Typ I	zunehmende A-H-Verlängerung bis H oder H-V-Verlängerung bis V (nur bei vorbestehendem bisfaszikulären Block)
AV-Block 2. Grades Typ II	H-Potenziale ohne nachfolgendes V
AV-Block 3. Grades	AV-junktionaler Ersatzrhythmus (P durch A, QRS durch H-V repräsentiert). Kammerersatzrhythmus aus dem unteren His-Bündel (P durch H, QRS durch verkürztes H-V repräsentiert) Kammerersatzrhythmus (P durch A, QRS durch V repräsentiert)
Präexzitation	WPW (H nach der Δ-Welle, H-Q verkürzt), nodoventrikuläres Bündel (H vor Δ-Welle, H-Q verkürzt), kurzes PQ-Intervall (A-H verkürzt, H-Q normal)

und dann so weit zurückgezogen, dass die Spitze mit dem Elektrodenpaar dem septalen Segel der Trikuspidalklappe und dem oberen Septum anliegt. An dieser Stelle werden die Aktionspotenziale A (vom AV-Knoten-nahen Anteil des rechten Vorhofes), H (vom His-Bündel) und V (vom Kammermyokard, im Septum beginnend) registriert. Der AV-Knoten selbst erzeugt kein messbares Aktionspotenzial. Simultan wird eine Ableitung des Oberflächen-EKG aufgezeichnet. Zur exakten Bestimmung von V kann ein zweiter Elektrodenkatheter zur Spitze des rechten Ventrikels vorgeführt werden.

Messwerte:
- A-H-Zeit: intranodale Leitungszeit (normal: 70–100 ms).
- H-V-Zeit: Leitungszeit vom His-Bündel zur Kammer (normal: 35–55 ms).

Klinik. AV-Blockierungen können transitorisch (reversibel) oder permanent (irreversibel) sein. Der kongenitale komplette AV-Block , meistens im AV-Knoten lokalisiert, wird wegen eines frequenten junktionalen Ersatzrhythmus oft gut toleriert. Der erworbene komplette AV-Block entsteht selten akut (Infarkt, Herzoperationen, Traumen). Meistens geht ihm eine langsam progrediente Degeneration des unteren Reizleitungssystems voraus (analog der chronisch progredienten Affektion des oberen Reizleitungssystems beim Sick-Sinus-Syndrom). Dabei können die drei Grade der AV-Blockierung durchlaufen werden, oder die Faszikel fallen nacheinander aus. Symptomatisch werden AV-Blockierungen 2. und 3. Grades durch zerebrale Ischämie und bradykarde Herzinsuffizienz. Der komplette AV-Block ist durch eine AV-Dissoziation mit Wegfall des inotropen Effektes der Vorhofkontraktion gekennzeichnet.

Zerebrale Ischämie. Beim Übergang zum totalen Block in der Schaltpause zum Ersatzrhythmus bzw. bei extremer Bradykardie, besonders unter körperlicher Belastung, abhängig von der Dauer der Asystolie:
- Dauer 3–6 s: Schwindel, Schwarzwerden vor den Augen, Bewusstseinstrübung
- Dauer 10–20 s: Synkope (Adams-Stokes-Syndrom)
- Dauer 25–40 s: Krämpfe
- Dauer 60 s: Atemstillstand.

Bradykarde Herzinsuffizienz. Folgen sind:
- **Größenzunahme des Herzens** aufgrund eines Anstiegs des enddiastolischen Volumens
- kompensatorische **Vergrößerung des Schlagvolumens**
- Schlagvolumenhochdruck (Anstieg des systolischen, Abfall des diastolischen Drucks)
- **Lungenstauung** mit Ruhe- bzw. Belastungsdyspnoe, Ödeme
- **Absinken des Herzminutenvolumens** mit Leitungsabfall und Schwindelgefühl, auch Präkordialschmerz
- durch Systolenausfall kommt es beim **AV-Block 2. Grades** zur **Arrhythmie**
- **AV-Dissoziation:** Wechselnde Lautstärke des 1. Herztones (leise bei großem, laut bei kurzem P-R-Intervall) und Kanonenwellen im Jugularvenenpuls (hohe A-Welle bei Kontraktion des rechten Vorhofes gegen geschlossene Trikuspidalklappe).

Therapie.
AV-Block 1. Grades. Behandlung der Grundkrankheit, Verlaufsbeobachtung.

AV-Block 2. Grades Typ I. Bei Blockierung im AV-Knoten oft vorübergehend (Infarkt, Myokarditis, Digitalis). Leitungsverbesserung durch Atropin oder Ipratropiumbromid.

AV-Block 2. Grades Typ II. Akuttherapie mit Orciprenalin (Alupent) zur Verbesserung der AV-Überleitung und Verkürzung der präautomatischen Pause ventrikulärer Ersatzzentren. Passagere oder permanente Schrittmachertherapie.

AV-Block 3. Grades. Kongenitaler Block oft nicht behandlungsbedürftig. Temporäre Elektrostimulation bei reversiblem AV-Knotenblock durch Digitalisintoxikation oder Hinterwandinfarkt. Notfalltherapie mit Orciprenalin. In den meisten Fällen Dauertherapie mit Schrittmacherimplantation.

Intraventrikuläre Blockierungen

Definition. Verlangsamung oder Unterbrechung der Erregungsleitung in den Tawara-Schenkeln bzw. in den drei Faszikeln.

EKG. Nach dem Grad der Leitungsstörung unterscheidet man zwischen komplettem und inkomplettem Schenkelblock. Die Merkmale der Schenkelblöcke im Kammer-EKG ergeben sich aus den veränderten Vektoren der Erregungsausbreitung. Der ST/T-Abschnitt verhält sich zur Hauptausschlagrichtung von QRS stets diskordant, da die Erregungsrückbildung anders als bei normaler Erregungsausbreitung im zuerst erregten Abschnitt beginnt. Die Seitenlokalisation geht nur aus den Brustwandableitungen eindeutig hervor. Die normale Kammererregung erfasst zuerst die linke Seite des Septums mit einem initialen Vektor nach rechts. Danach werden beide Kammern erregt mit dem Hauptvektor nach links. Folglich ist der initiale Ausschlag in V1 positiv, in V6 negativ. Der Hauptausschlag ist V1 negativ und in V6 positiv.

Die Formen von kompletten und inkompletten Schenkelblöcken sind in ◘ Tab. 1.15 übersichtlich zusammengefasst.

Ätiologie. Inkomplette Schenkelblockbilder können ohne organische Herzerkrankung vorkommen. Meistens liegt bei den intraventrikulären Leitungsstörungen jedoch ein organischer Befund am Herzen vor. Herzinfarkt, koronare Herzkrankheit, Hypertonien mit Linksherzschädigung, Vitien und Kardiomyopathien sind die dominierenden Ursachen.

Tabelle 1.15. Komplette und inkomplette Schenkelblöcke

Kompletter Rechtsschenkelblock (RSB)	Der Initialvektor ist nach rechts gerichtet. Danach isolierte Erregung der linken Kammer mit Vektor nach links. Anschließend auf myokardialem Weg Erregung der rechten Kammer mit später Vektordrehung nach rechts. **EKG** (Abb. 1.88): Verspätung der größten Negativitätsbewegung >0,05 s in V_{1-2}, hohe, breite, gesplitterte Kammeranfangsschwankung in V_{1-2} (rsR', rR', RsR'), QRS-Verbreiterung auf ≥120 ms. QRS-Vektor in den Extremitätenableitungen mittel- oder linkstypisch, breite S-Zacken in I und II
Inkompletter Rechtsschenkelblock (Rechtsverspätung)	Unterscheidet sich vom kompletten RSB durch geringere QRS-Verbreiterung (bis 0,11 s) und weniger starke Veränderungen des Kammerkomplexes in V_{1-2} (rSr') und den Extremitätenableitungen (Abb. 1.89). Wenn ein rSR'-Komplex vorliegt, besteht eine Rechtshypertrophie.
Linksschenkelblock (LSB)	Initial wird die rechte Seite des Septums erregt mit einem nach linksgerichteten Vektor, danach via Myokard langsam auch der linke Ventrikel mit träger Zunahme des linksgerichteten Vektors. **EKG** (Abb. 1.90): QRS-Verbreiterung auf ≥120 ms, in V1 ein QS-Komplex, in V_6 träge ansteigende R-Zacke mit verspäteter größter Negativitätsbewegung (>60 ms) und Fehlen der septalen Q-Zacke. ST und T sind der Hauptschwankung gewöhnlich entgegengesetzt, d.h. in I, aVL und V_{5-6} gesenkt bzw. negativ, in III, aVF und V_{1-3} stark gehoben bzw. positiv. Extremitätenableitungen variabel.
Inkompletter Linksschenkelblock (Linksverspätung)	QRS auf 110 ms verbreitert. Brustwand-EKG: sehr kleine R-Zacken in V_1 und V_2, in V_{5-6} gekerbter ansteigender Schenkel der R-Zacke und fehlende oder rudimentäre Q-Zacken (Abb. 1.91).
Linksanteriorer Hemiblock (LAH): Blockierung des vorderen Astes des linken Tawara-Schenkels	QRS bis 120 ms verbreitert. **Extremitäten-EKG:** überdrehter Linkslagetyp (QRS-Vektor –30° bis –90°) mit dominierenden S-Zacken in II, aVF und III. **Brustwand-EKG:** Deutliche S-Zacken in V_5 und V_6. ST/T-Abschnitt zur Hauptausschlagrichtung von QRS konkordant (Abb. 1.92).
Linksposteriorer Hemiblock (LPH)	Blockierung des breiten hinteren Astes des linken Tawara-Schenkels (Abb. 1.93). **Extremitäten-EKG:** QRS bis 120 ms verbreitert. Überdrehter Rechtslagetyp (QRS-Vektor +100° bis +150°).
Rechtsschenkelblock plus linksanteriorer Hemiblock (RSB+LAH)	**Extremitäten-EKG:** überdrehter Linkstyp **Brustwand-EKG:** typisches Rechtsschenkelblockbild (Abb. 1.94). Häufige Form wegen gemeinsamer Gefäßversorgung beider Faszikel.
Rechtsschenkelblock plus linksposteriorer Hemiblock (RSB+LPH)	**Extremitäten-EKG:** überdrehter Rechtslagetyp **Brustwand-EKG** Rechtsschenkelblockbild
Trifaszikulärer Block	**EKG:** Kombination eines bifaszikulären Blocks (LSB oder RSB+LAH oder RS+LPH) mit einem AV-Block 1. oder 2. Grades in dem noch leitenden dritten Faszikel. Der komplette trifaszikuläre Block ist eine Form des AV-Block 3. Grades.

Klinik. Intraventrikuläre Leitungsstörungen sind bei voll kompensierten Herzen asymptomatisch. Ein ischämisch bedingter Linksschenkelblock kann anfangs erst bei Belastung auftreten und sich in der Ruhe zurückbilden. Die unkoordinierte Kontraktion, besonders beim Linksschenkelblock, verstärkt eine bestehende Herzinsuffizienz.

Therapie. Behandlung der vorliegenden Grundkrankheit. Bei kardialer Insuffizienz linksventrikuläre oder biventrikuläre Schrittmacherstimulation.

1.11 Entzündliche Herzkrankheiten

Überblick

rheumatische Karditis
infektiöse Endokarditis
Myokarditis
Perikarditis
- akute Perikarditis
- Perikarderguss und Herztamponade
- chronische konstriktive Perikarditis

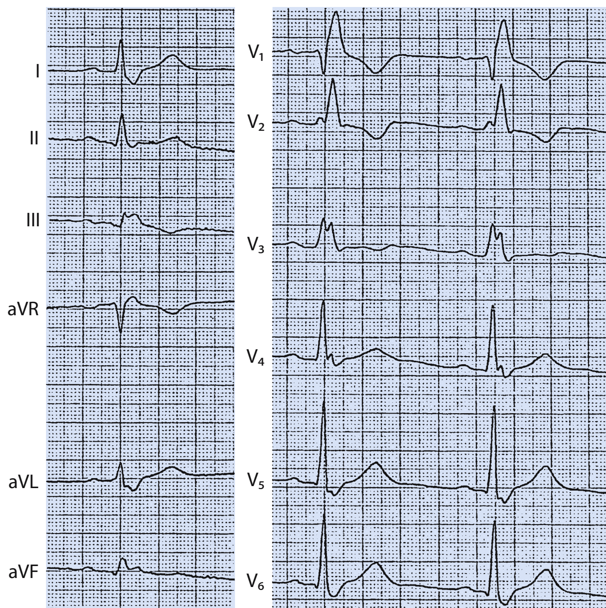


Abb. 1.88. Rechtsschenkelblock: QRS 0,15 s, hohe, gesplitterte R-Zacken in V_{1-3}, tiefe, breite S-Zacken in V_{5-6}

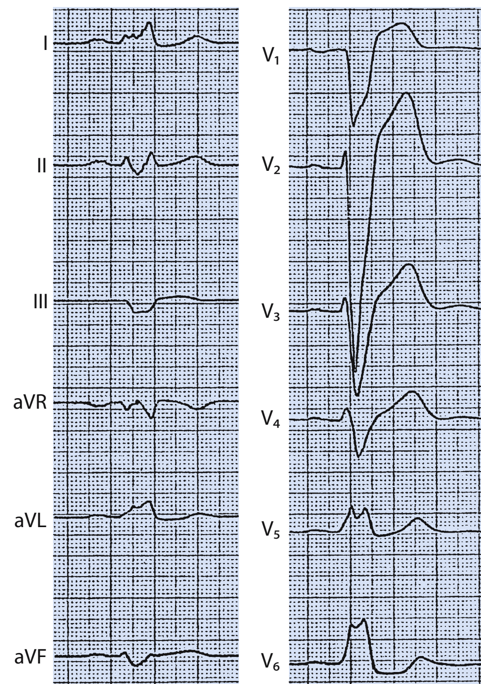


Abb. 1.90. Linksschenkelblock: QRS 0,18 s, breite, plumpe R-Zacken in V_{5-6}

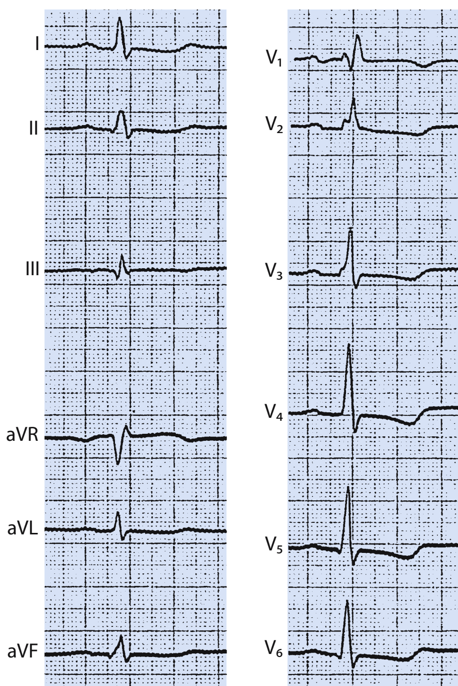


Abb. 1.89. Inkompletter Rechtsschenkelblock: QRS 0,11 s, Rechtsverspätung in V_{1-2}

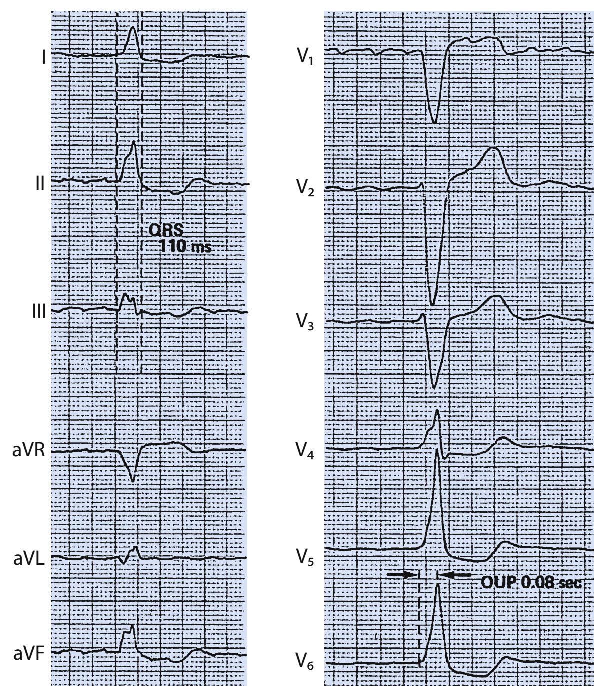


Abb. 1.91. Inkompletter Linksschenkelblock QRS 110 ms, keine initiale R-Zacke in V_1, kein septales Q in V_6

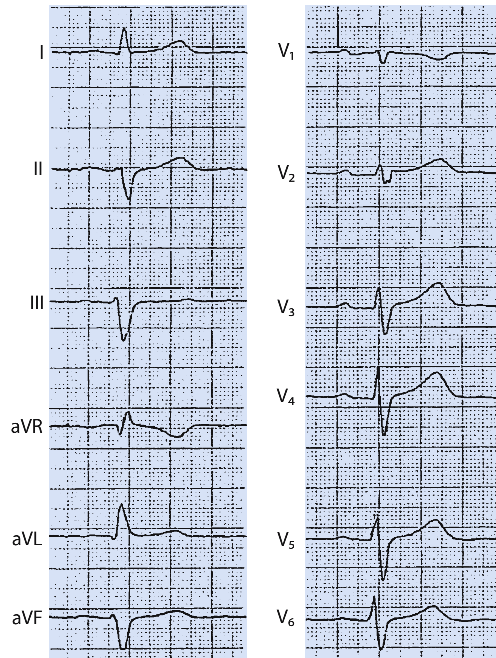


Abb. 1.92. Linksanteriorer Hemiblock, überdrehter Linkslagetyp

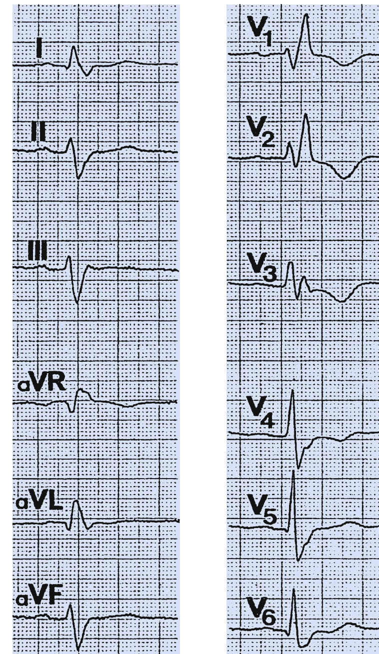


Abb. 1.94. Rechtsschenkel- plus linksanteriorer Hemiblock (bifaszikulärer Block)

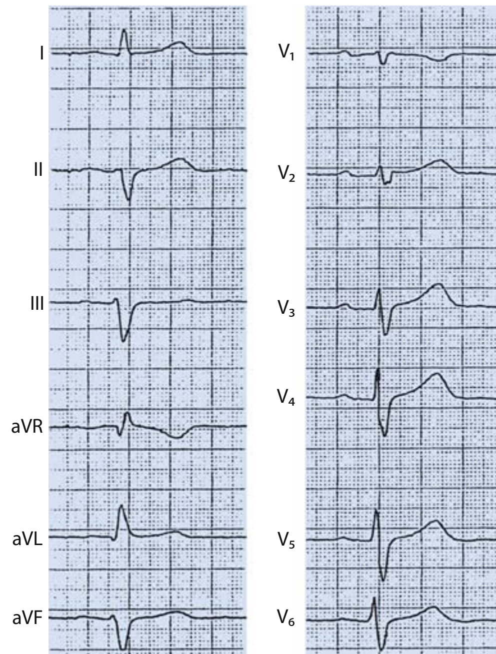


Abb. 1.93. Linksposteriorer Hemiblock, überdrehter Rechtslagetyp

1.11.1 Rheumatische Karditis

Ätiologie und Pathogenese. Akute nichteitrige Pankarditis als immunologische Zweitkrankheit nach einem Racheninfekt mit β-hämolytischen Streptokokken der Gruppe A. Es handelt sich um eine Manifestation des rheumatischen Fiebers, das im Abschnitt über die entzündlichen Gelenkkrankheiten ausführlich abgehandelt ist (▶ Kap. 8). Die meisten erworbenen Herzklappenfehler gingen vor der Antibiotika-Ära auf das rheumatische Fieber zurück. Heute ist die Mehrzahl durch degenerative Veränderungen bedingt.

Klinik. Bei der ersten von Fieber und Arthritis dominierten Attacke bleibt die Herzbeteiligung in etwa der Hälfte der Fälle unbemerkt und wird erst viel später bei der Manifestation eines Klappenfehlers erkannt. Frühe Hinweise sind perikarditischer Brustschmerz und Zeichen der Herzschwäche (Dyspnoe, Stauungszeichen im großen und kleinen Kreislauf). Die überwiegend jugendlichen Patienten sind tachykard mit akzidentellem systolischem Geräusch. In schweren Fällen holosystolisches Spitzengeräusch infolge relativer Mitralinsuffizienz. Die initialen verrukösen Klappenauflagerungen verursachen noch keinen vitiumtypischen Auskultationsbefund. Im Vordergrund steht anfangs die Myokarditis, der histologisch Aschoff-Knötchen zugrunde liegen. Eine Begleitperikarditis manifestiert sich mit typischem systolisch-diastolischem Maschinengeräusch.

Diagnostik. Vorausgegangener Streptokokkeninfekt. Im EKG verlängertes AV-Intervall, Abflachung oder Negativierung der T-Wellen, selten Arrhythmien. Im Echokardiogramm sind Linksherzdilatation und Perikardergüsse zu erkennen. Die Röntgenaufnahme des Thorax deckt eine Größenzunahme des Herzschattens auf.

Laborbefunde:
- **spezifisch:** α-hämolytische Streptokokken der Gruppe A im Rachen- oder Tonsillenabstrich, hoher Antistreptolysin-Titer
- **unspezifisch:** starke Blutsenkungsbeschleunigung, Erhöhung von CRP und α_2-Globulinen im Serum.

Therapie. Antipyretisch (Aspirin oder nichtsteroidale Antirheumatika), in schweren Fällen Glukokortikoide. Dazu Penicillin zur Eradikation der Streptokokken (▶ unten).

Verlauf und Prognose. Schwere Myokarditiden können vor allem bei Kindern zum Tode führen. Mittelschwere und leichtere Formen klingen im Verlauf einiger Monate ab und hinterlassen selten bleibende Myokardschäden. Die Valvulitis schreitet aber unter Verdickung und Vernarbung der Klappen oft fort und führt nach Jahren zum manifesten Klappenfehler. Entscheidend für die Progredienz sind rezidivierende Streptokokkeninfekte, die am Herzen in 50% der Fälle wieder rheumatische Schübe induzieren, während die Gelenke oft nur beim ersten Ausbruch der Krankheit betroffen sind. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit zur Langzeitrezidivprophylaxe mit Penicillin (1,2 Mio. IE Penicillin i.m. monatlich), die bei Kindern mindesten bis zum 18. Lebensjahr durchgeführt werden sollte.

1.11.2 Infektiöse Endokarditis

Definition. Mikrobielle Infektion des Endokards, überwiegend durch Bakterien, vor allem an den Herzklappen, die unbehandelt eine 100%ige Mortalität hat. Klinisch ist eine Verlaufsform mit rascher Klappendestruktion von einer schleichenden Verlaufsform mit Anämie und Milzschwellung zu unterscheiden. Beide haben ein unterschiedliches Erregerspektrum.

Ätiologie und Pathogenese. Voraussetzungen für die Entstehung einer Endokarditis sind:
- die Anwesenheit der Erreger im Blut (Bakteriämie) und
- Endokardanomalien mit Verlust der Thromboresistenz.

Bakteriämie: Ausgangspunkt sind häufig Läsionen der dicht besiedelten Mundschleimhaut, besonders am Zahnfleisch. Ferner kommen Hautdefekte, Entzündungsprozesse am Urogenitalsystem und am Darmtrakt als Erregerquelle in Betracht. Große Bedeutung kommt der durch diagnostische oder therapeutische Interventionen verursachten Bakteriämie zu (▶ Endokarditisprophylaxe).

Endokardanomalien:
- Klappenveränderungen nach rheumatischer Karditis
- mechanische Läsionen:
  - auf der atrialen Seite der Klappensegel bei Mitral- und Trikuspidalinsuffizienz
  - auf der ventrikulären Seite bei Aorten- und Pulmonalinsuffizienz
  - auf der Niederdruckseite intrakardialer Kurzschlussverbindungen
  - auf der ventrikulären Seite bei Mitral- und Trikuspidalstenosen
  - auf der aortalen Seite bei Stenosen im linksventrikulären Ausflusstrakt
- Mitralklappenprolaps mit ausgeprägter myxomatöser Degeneration
- kalzifizierende Klappendegeneration vorzugsweise im Alter.

Zunehmende Bedeutung erlangen intrakardiale Transplantate (Herzklappenprothesen, Elektroden) aus Polymermaterial.

Bildung von Vegetationen: Nach Infektion nichtbakterieller Mikrothromben entsteht durch Zelldetritus, Thrombozyten und Fibrin eine in den ersten 3 Wochen besonders embolieträchtige »Vegetation« mit Tendenz zur Größenzunahme. Die bakterielle Entzündung kann das Klappengewebe zerstören und sich unter Abszedierung über die Klappenränder hinaus ausdehnen. Aus den Vegetationen lösen sich regelhaft mehr oder weniger große Fragmente als Emboli ab.

Häufige ätiologische Mikroorganismen:
- **Staphylokokken:** S. aureus, S. epidermidis
- **Streptokokken:** Streptokokken der Viridans-Gruppe, Streptococcus bovis, Streptococcus pneumoniae
- **Enterokokken:** E. faecalis, E, faecium
- **gramnegative Erreger:** HACEK-Gruppe (Haemophilus, Actinobazillus, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae), Pseudomonas ssp., Neisseria gonorrhoeae
- **andere Erreger:** Listeria monocytogenes, Rickettsia, Chlamydien, Bartonella quintana, Bartonella henselae, Anaerobier (insbesondere Peptostreptokokken)
- **Pilze:** Candida albicans, Candida-Spezies, Histoplasma, Aspergillus-Spezies.

Klinik.
Inkubationszeit: Bei etwa 30% der Patienten lässt sich kein Ereignis eruieren, das vor Ausbruch der Endokarditis zur Bakteriämie geführt haben könnte. Das Intervall wechselt mit dem Erreger.

Bei Streptokokken-Endokarditis wurden Inkubationszeiten von 2 bis mehreren Wochen beobachtet. Bei der Staphylokokken-Endokarditis ist das Intervall wegen der Aggressivität der Erreger meistens kurz. Nach vorausgegangener Zahnbehandlung wurden Intervalle zwischen 4 Tagen und 8 Wochen beschrieben.

Symptome: Remittierendes **Fieber** (80–90%), bei akuten Verlaufsformen bis 40°C, auch mit Schüttelfrost. Bei subakuten Verläufen sind die Temperaturen oft subfebril mit Schweißausbrüchen. Häufig Unwohlsein, Appetitmangel, Gewichtsverlust. Außerdem Dyspnoe (20–40%), Myalgien und Arthralgien (15–30%), Kopfschmerzen (15–40%), Verwirrtheit (10–20%), zerebrale Insulte und Hirnembolie (13–20%), abdominale Schmerzen (5–15%), Brustschmerzen (8–35%), Symptome durch embolische Ereignisse (40%).

Diagnostik.

Körperliche Untersuchungsbefunde: Klappeninsuffizienzgeräusche (80–85%), die diagnostisch wegweisend sind, wenn sie während der Infektion neu auftreten, neurologische Auffälligkeiten (20–40%), Milzschwellung (15–50%), Immunkomplex-Glomerulonephritis (<15%). Lungenembolien mit fleckigen, oft wechselnden Infiltraten sind für die Endokarditis des rechten Herzens typisch. In 10% der Fälle periphere Manifestationen: Petechien, subunguale Hämorrhagien, Osler-Knötchen (erbsgroß, hellrot, druckschmerzhaft, hauptsächlich an Fingerbeeren oder Zehen), nicht schmerzende Janeway-Läsionen an Handflächen und Fußsohlen durch Mikroembolien (Abb. 1.95), Roth-Flecken (ovale Retinablutung mit blassem Zentrum).

Laborbefunde: Normochrome Anämie mit herabgesetztem Serumeisen. In akuten Fällen Leukozytose mit Linksverschiebung im Differenzialblutbild. Blutsenkung stark beschleunigt, CRP deutlich erhöht, Albuminurie und Mikrohämaturie (50%).



Abb. 1.95. Ausgeprägte periphere Embolisationen bei einem 46-jährigen Patienten mit fulminanter Staphylokokken-Endokarditis

Echokardiographie: Mit der transthorakalen Echokardiographie werden nur 65% der Vegetationen erkannt und keine mit einem Durchmesser <2 mm (Abb. 1.96). Empfindlicher ist die transösophageale Echokardiographie, die >95% aller Vegetationen und ihre Größe erfasst (Abb. 1.97). Entdeckt werden auch Abszesse und Fisteln.

Erregernachweis in der Blutkultur: Gelingt in 95% der Fälle, unter antibiotischer Therapie sind es nur 72%. Nach Absetzen der Antibiotika kann es eine Woche oder länger dauern, bis Kulturen positiv werden. Innerhalb von 24 Stunden sind mindestens dreimal aus verschiedenen venösen Punktionsstellen 2 Testflaschen

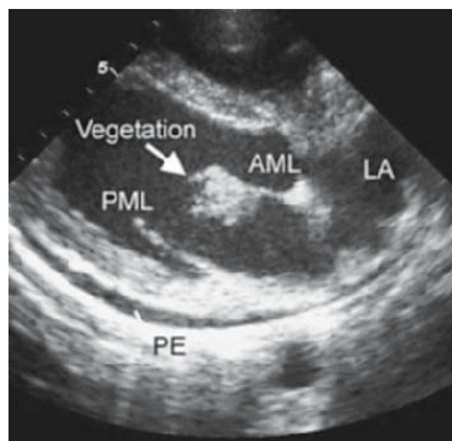


Abb. 1.96. Akute Staphylokokken-Mitralklappenendokarditis mit großer flottierender Vegetation am vorderen Mitralklappensegel (AML) und Begleitperikarderguss (PE), PML = hinteres Mitralklappensegel

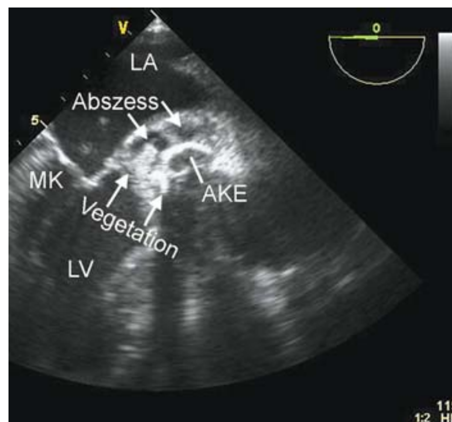


Abb. 1.97. Transösophageale Echokardiographie eines 71-jährigen Patienten mit einer akuten Staphylokokken-Aortenklappenprothesenendokarditis (AKE), großen flottierenden Vegetationen und paraprothetischen Abszessen (MK = Mitralklappe)

Tabelle 1.16. Diagnostische Kriterien der infektiösen Endokarditis (nach Karchmer)

Hauptkriterien	positive Blutkultur	in 2 Kulturen typische Mikroorganismen für infektiöse Endokarditis (Viridans-Streptokokken, S. bovis, HACEK-Gruppe oder S. aureus) in Abwesenheit eines primären Fokus
	oder fortlaufend positive Blutkulturen mit Erregern, die mit einer infektiösen Endokarditis zu vereinbaren sind	– in 2 oder mehr im Abstand von >12 h entnommenen Kulturen oder – in 3 oder der Mehrzahl von 4 separaten Kulturen, von denen die letzte wenigstens 1 h nach der ersten entnommen wurde (Titer >1:800)
	einzelne positive Kultur mit Coxiella burnetti oder Antiphase I-IgG (Titer ≥200)	
	Nachweis des Endokardbefalls	positives Echokardiogramm mit: – oszillierender intrakardialer Masse auf Klappen, stützenden Strukturen, in der Bahn des Jetstrahls oder auf implantiertem Material – Abszess, partieller Dehiszenz einer prosthetischen Klappe oder neue Klappeninsuffizienz
Nebenkriterien	Prädisposition	– disponierende Herzveränderungen oder intravenöser Drogenmissbrauch – Fieber: >38 °C
	vaskuläre Phänomene	größere arterielle Embolien, septische Lungeninfarkte, mykotische Aneurysmen, intrakraniale Blutungen, Janeway-Läsionen
	immunologische Phänomene	Glomerulonephritis, Osler-Knoten, Roth-Flecken, Rheumafaktor
	mikrobiologische Hinweise	– einzelne positive Kulturen mit koagulase-negativen Staphylokokken oder Organismen, die gewöhnlich keine infektiöse Endokarditis verursachen oder – serologischer Nachweis einer aktiven Infektion mit Erregern, die für eine infektiöse Endokarditis in Betracht kommen

mit je 10 ml Blut zu beschicken, eine zur aeroben, die andere zur anaeroben Kultur. Die Körpertemperatur ist für den Zeitpunkt der Blutentnahme unerheblich. Die Erreger werden identifiziert und auf ihre Antibotikaempfindlichkeit getestet. Dabei wird die minimale Hemmkonzentration (MHK) bestimmt.

Diagnostische **Haupt**- und **Nebenkriterien** der infektiösen Endokarditis sind in Tab. 1.16 zusammengestellt. Wenn 2 Hauptkriterien oder 1 Hauptkriterium und 3 Nebenkriterien erfüllt sind, ist die klinische Diagnose Endokarditis begründet.

Therapie.

Antibiotische Therapie

Prinzip: Zur Überwindung des Expositionsschutzes der Erreger in den Vegetationen muss ein hoher Diffusionsgradient erzielt werden. Hohe bakterizide Serumspiegel (durch parenterale Applikation) sowie eine Behandlungsdauer von in der Regel 4–6 Wochen sind unverzichtbar. Enterokokken werden von Penicillin und Vancomycin nicht abgetötet. Durch die Kombination mit einem Aminoglykosid wird ein synergistischer Effekt erreicht. Er resultiert aus unterschiedlichen Wirkungsmechanismen. Penicilline und Vancomycin greifen an der Zellmembran an, Aminoglykoside sehr intensiv im Zellinnern.

Praktische Durchführung: Für die häufigsten Erreger sind die therapeutischen Alternativen in Tab. 1.17 zusammengestellt.

Anmerkungen: Die intravenösen Applikationen erfolgen als Kurzinfusionen von 30 Minuten, zuerst immer mit den β-Laktamantibiotika. Unter Therapie mit Gentamicin und/oder Vancomycin sind die Serumspiegel zu kontrollieren. Bei Beteiligung intrakardial implantierten Polymermaterials, Staphylokokken-, Enterokokken- und Pilzendokarditiden besteht unabhängig von bereits eingetretenen Komplikationen (▶ unten) primär die Indikation zur Operation. Polymer-assoziierte Endokarditiden erfordern zudem die höchstdosierte Kombinationstherapie mit synergistisch wirksamen Antibiotika.

Chirurgische Therapie intrakardialer Komplikationen

Indikationen:

- **Klappeninsuffizienz:** Hohe Mortalität, da das Myokard an die akute Volumenbelastung nicht adaptiert ist. Lässt sich die konsekutive Lungenstauung medikamentös nicht rasch kompensieren, besteht eine dringliche Operationsindikation.
- **Instabile Prothesen:** Dehiszenzen durch perivalvuläre Infektionen erfordern in der Regel eine Reoperation.

Tabelle 1.17. Antibiotikatherapie infektiöser Endokarditiden (nach Horstkotte et al.)

Erreger	Antibiotikum	Dosierung	Dauer
Penicillin-empfindliche Streptokokken (MHK_{Pen} <0,1 μg/ml)	Penicillin G	4–6 × 5 Mio. IE/Tag	4 Wochen
	plus Gentamicin	3×1 mg/kg/Tag	2 Wochen
Penicillin-Allergie	Vancomycin	4×7,5 mg/kg/Tag	4 Wochen
	plus Gentamicin	3×1 mg/kg/Tag	2 Wochen
Enterokokken und mäßig empfindliche Streptokokken (MHK_{Pen} ≥0,1 μg/ml)	Mezlocillin	3×5 g/Tag	4–6 Wochen
	plus Gentamicin	3×1 mg/Tag	4–6 Wochen
Penicillin-Allergie	Vancomycin	4×7,5 mg/kg/Tag	4–6 Wochen
	plus Gentamicin	3×1 mg/kg/Tag	4–6 Wochen
Staphylokokken	Dicloxacillin	4–6×2 g/Tag	4–6 Wochen
Oxacillin-empfindliche Erreger (MHK_{Oxa} < 0,1 μg/ml)	plus Gentamicin	3×1 mg/kg/Tag	3–5 Tage
Oxacillin-resistente Erreger (MHK_{Oxa} > 0,1 μg/ml) und Penicillin-Allergie	Vancomycin	4×7,5 mg/kg/Tag	4–6 Wochen
	plus Gentamicin	3×1 mg/kg/Tag	5–14 Tage
Pseudomonas aeroginosa	Azlocillin	4×5 g/Tag	6 Wochen
	plus Tobramycin	3×1,5 mg/kg/Tag	6 Wochen
E. coli, Klebsiellen, Serratia, Proteus	Cefotaxim	4×2 g/Tag	4–6 Wochen
	plus Gentamicin	3×1,5 mg/kg/Tag	4–6 Wochen
HACEK-Gruppe	Mezlocillin	4×5 g/Tag	4–6 Wochen
	plus Gentamicin	3×1,5 mg/kg/Tag	4–6 Wochen
Candida und andere Pilze	Amphotericin B	0,5–1,0 mg/kg/Tag	6–8 Wochen
	plus Fluorocytosin	150 mg/kg/Tag	4–6 Wochen
	(plus Klappenersatz innerhalb von 10 Tagen)		

- **Unkontrollierte Infektion:** Wenn die antibiotische Therapie versagt, besonders bei Endokarditiden durch gramnegative Erreger, Straphylokokken, Enterokokken und Pilze. Bei Endokarditiden durch S. aureus oder Enterokokken, falls die Sepsis nach 48-stündiger Antibiotikatherapie fortbesteht und der Entzündungsprozess sich lokal ausbreitet (Erregungsleitungsstörungen, Abklatschvegetationen, Destruktion supportiver Strukturen).
- **Große Vegetationen:** Bei großen flottierenden Gebilden kommt wegen drohender oder erfolgter Embolien die Operation in Betracht.
- **Akutes Nierenversagen:** Entstanden durch die Infektion oder Medikamente, hat eine schlechte Prognose, die durch die Operation gebessert werden kann.

Operative Eingriffe:

- Meistens Klappenersatz oder Prothesenwechsel unter Antibiotikaschutz.
- Entfernung von Vegetationen und entzündlich verändertem Gewebe mit Klappen-erhaltender Rekonstruktion.

Die antibiotische Therapie ist postoperativ für 6 Wochen fortzusetzen.

Endokarditisprophylaxe

Prinzip: Bei Eingriffen, die zu einer Bakteriämie führen können, werden gefährdete Patienten durch Antibiotika geschützt. Eingriffe in der Mundhöhle im Respirationstrakt und Ösophagus erfordern eine Prophylaxe vor allem gegen penicillinempfindliche Erreger. Bei Eingriffen am Urogenitaltrakt und Gastrointestinaltrakt ist mit Enterokokken zu rechnen, bei Inzision eitriger Prozesse an der Haut mit S. aureus.

Risikoklassen:

- **Besonders hoch:** Klappenprothesen, Konduitimplantate, frühere infektiöse Endokarditis, zyanotische Vitien.

Tabelle 1.18. Medikamentöse Endokarditisprophylaxe (nach europäischen Leitlinien)

Eingriffe	Antibiotikum	Dosierung
Oropharynx, Respirations-, Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt	Amoxicillin	3 g p.o. 1 Std. vorher, 2g (< 70 kg KG)
		plus 1 g p.o. 6 Std. nachher (bei sehr hohem Risiko[a])
Penicillin-/Amoxicillin-Unverträglichkeit	Vancomycin	1 g als Infusion von 1–2 Std. vor bis 30 min während der Prozedur
		plus 1,5 mg/kg KG Gentamicin i.v. bei hospitalisierten und Hochrisikopatienten
	oder Clindamycin	600 mg p.o. 1 Std. vorher (nur bei Oropharynxeingriffen)
		300 mg p.o. 6 Std. nachher (bei sehr hohem Risiko[a])
Haut und Hautanhangsgebilde	Clindamycin	600 mg p.o. 1 Std. vor Eingriff
		plus 300 mg p.o. 6 Std. nachher (bei sehr hohem Risiko[a])
	Vancomycin	1 g als Infusion, Beginn 1 Std. vorher
		erneute Infusion nach 12 Std. (bei sehr hohem Risiko[a])

[a] Sehr hohes Risiko besteht bei Herzklappenersatz, Z.n. infektiöser Endokarditis und zyanotischen Herzfehlern.

- **Erhöhtes Risiko:** Angeborene Herzfehler (außer ASD vom Sekundumtyp), erworbene Herzklappenfehler, operierte Herzfehler mit Restbefund, Mitralklappenprolaps mit Insuffizienzgeräusch, hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, bikuspidale Aortenklappe.
- **Kein erhöhtes Risiko:** Herzgeräusche ohne echokardiographische Korrelate, Mitralklappenprolaps ohne Insuffizienzgeräusch, Zustand nach koronarer Bypassoperation, Zustand nach Ductus-Botalli-Verschluss, operierte Herzfehler ohne Restbefund, Schrittmacher.

In Tab. 1.18 sind die medikamentösen Maßnahmen der Endokarditisprophylaxe bei Eingriffen zusammengestellt.

1.11.3 Myokarditis

Ätiologie.
Infektiöse Myokarditis: Entzündliche Myokardläsionen durch pathogene Organismen, von denen hier nur die wichtigsten aufgeführt werden.
- **Virusarten:** Coxsackie-Virus A und B, Enteroviren, Echovirus, Adenovirus, Influenzavirus, Hepatitisvirus B, Zytomegalievirus, EBV (infektiöse Mononukleose), Parvo-Virus B19, Herpesviren.
- **Bakterien:** Streptokokken (rheumatisches Fieber, Scharlach), Korynebakterien (Diphtherie), Salmonellen, Meningokokken, Clostridien.
- **Spirochäten:** Treponema pallidum (Syphilis), Leptospiren (Morbus Weil, Borrelia recurrentis (Rückfallfieber) und burgdorferi (Lyme-Krankheit).
- **Pilze:** Disseminierte Moniliasis.
- **Protozoen:** Trypanosoma cruzi (Trypanosomiasis), Toxoplasma gondii (Toxoplasmose).
- **Metazoen:** Trichinen(Trichinose).

Nichtinfektiöse Myokarditis: Entzündliche Läsionen immunologischer Genese bei Medikamentenallergie (Penicillin, Methyldopa, Sulfonamide, Streptomycin u.a.), Kollagenkrankheiten und Riesenzellmyokarditis. Entzündliche Reaktionen auf toxische Einwirkungen: Katecholamine (Phäochromozytom), Kohlenmonoxid, Lithium, Arsen, Blei, Röntgenstrahlen.

Pathogenese und Pathologie.
Mechanismen der Myokardschädigung: Invasion der Myokardzellen (z.B. durch Echovirus), Toxinbildung (z.B. Diphtherie) oder sekundäre Immunreaktionen (z.B. rheumatisches Fieber).

Myokardläsionen: Interstitielle entzündliche Infiltrate, Myokardnekrosen, Desintegration der Myokardfasern, Granulome. Fokaler oder diffuser Befall, je nach Schwere der Erkrankung. Sekundäre interstitielle Fibrose.

Klinik.
Verlaufsformen: Nach dem klinischen Bild lassen sich 3 Varianten der Myokarditis unterscheiden:
- **Subklinische Myokarditis bei akuten Infektionskrankheiten:** Nachweis der Myokardbeteiligung nur in autoptisch untersuchten Fällen, klinisch nicht relevant.

- **Klinisch manifeste Myokarditis bei akuten Infektionskrankheiten:** Neben den Zeichen der Infektionskrankheit wird die Herzbeteiligung evident.
- **Myokarditis als isolierte Erkrankung:** Die Zeichen der Herzaffektion stehen im Vordergrund. Begleitendes Fieber weist auf entzündliches Geschehen hin. Endokarditis, Perikarditis und Herzinfarkt sind abzugrenzen.

Symptome: Schwäche, Herzklopfen, präkordiale Sensationen, Herzschmerz bei Perikardbeteiligung, Dyspnoe bei Herzinsuffizienz.

Körperliche Befunde: In leichten Fällen nur Tachykardie (über den fieberbedingten Grad hinausgehend). Bei Herzinsuffizienz Abschwächung des 1. Herztones, protodiastolischer Galopp, oft weitere Rhythmusstörungen (atriale und ventrikuläre). Stauungszeichen im großen und kleinen Kreislauf mit Zyanose.

Diagnostik. Virologische, bakteriologische, immunologische und serologische Untersuchungen bzw. der Nachweis nichtinfektiöser Noxen sind zur ätiologischen Klärung erforderlich, da die Symptome der Myokarditis keine Spezifität besitzen. Bei Virusmyokarditiden gelingt der Nachweis meistens nur bioptisch und nur selten serologisch. Wichtige Hinweise ergeben sich auch aus extrakardialen Manifestationen der zugrundeliegenden infektiösen Erkrankungen (z.B. Arthritis). Bei generalisierten Infektionskrankheiten stets auf Myokardbeteiligung achten (inadäquate Sinustachykardie, EKG-Veränderungen), da auch latente Myokardschäden die Rekonvaleszenz verzögern oder beeinträchtigen können.

EKG: Veränderungen des ST/T-Abschnittes, in klinisch latenten Fällen oft der einzige Hinweis auf die Myokarditis. Nicht selten atrioventrikuläre und intraventrikuläre Reizleitungsstörungen, bei Nekrosen auch Q-Zacken.

Echokardiographie: Erfasst Herzdilatation und Herabsetzung der Verkürzungs- und Ejektionsfraktion.

Röntgenuntersuchung des Thorax: Nachweis von Herzverbreiterung und Lungenstauung.

Therapie. Spezifische antibiotische Therapie bei bekanntem Erreger. Penicillin bei rheumatischem Fieber. Kortikoide bei rheumatischem Fieber, Kollagenosen und versuchsweise bei entzündlichen Kardiomyopathien (nach Endomyokardbiopsie), nicht bei Virusmyokarditis. Im fieberhaften Stadium Bettruhe. Symptomatische Behandlung der Rhythmusstörungen. Behandlung der Herzinsuffizienz mit ACE-Blockern, Diuretika, β-Blockern und Aldosteronantagonisten.

! Bei einer Myokarditis besteht gegenüber Digitalispräparaten eine erhöhte Empfindlichkeit.

Parainfektiöse Myokarditiden heilen meistens nach mehreren Wochen aus.

1.11.4 Perikarditis

Ätiologische Klassifizierung.

Idiopathische Perikarditis: Ursache ungeklärt (nicht identifiziertes Virus, Autoimmunerkrankung?). Von der Virusperikarditis klinisch nicht zu unterscheiden, wie diese meistens gutartig mit Ausheilung in 3–6 Wochen.

Virusperikarditis: Am häufigsten durch Coxsackie-Virus B und Echovirus Typ 8, seltener durch die Viren von Mumps, Influenza, infektiöser Mononukleose, Hepatitis B und Varizellen. In der Regel gutartig verlaufend. Das Myokard kann beteiligt sein. Tuberkulöse Perikarditis exsudativa: Früher die häufigste Form, Anteil jetzt unter 10%. Entstehung per continuitatem aus befallenen mediastinalen Lymphknoten oder hämatogen. Weniger akut als die idiopathische Perikarditis und die Virusperikarditis. Übergänge von akuter fibrinöser zu adhäsiver und konstriktiver Perikarditis mit Verkalkung (Panzerherz).

Eitrige Perikarditis: Durch verschiedene Erreger (Pneumokokken, Staphylokokken, Streptokokken u.a.), hämatogen, lymphogen oder per continuitatem (Pneumonie, Mediastinitis, subdiaphragmaler Abszess). Meistens Komplikation einer septischen Allgemeininfektion.

Perikarditis nach Herzinfarkt: Zu unterscheiden ist zwischen der durch Katheterintervention selten gewordenen Begleitperikarditis durch Nekrose und Ischämie, die nach 12 Stunden bis 10 Tagen auftritt und der immunologisch bedingten diffusen Perikarditis des Dressler-Syndroms, das 2–3 Wochen (eine Woche bis wenige Monate) nach dem Infarkt beginnt. Beide Formen sind gegen Postinfarktangina und Infarktrezidiv abzugrenzen. Urämische Perikarditis: Früher erkrankten daran bis zu 50% der urämischen Patienten. Unter Dialysebehandlung haben 15–20% hämodynamisch nicht signifikante Perikardergüsse und nur 1,3–5% Ergüsse von hämodynamischer Signifikanz, die sich nach Steigerung der Dialysefrequenz häufig bessern. Die Pathogenese ist ungeklärt (toxische stickstoffhaltige Metaboliten, Infektionen, immunologische Mechanismen nach urämischen oder heparininduzierten Blutungen in den Perikardspalt?).

Immunoreaktive Perikarditiden: Bei rheumatischem Fieber, Kollagenosen und Postperikardiotomie-Syndrom. Promptes Ansprechen auf Glukokortikoide.

Neoplastische Perikarditis: Sekundärer Befall des Perikards vor allem bei Bronchialkarzinom, Mammakarzinom, Morbus Hodgkin und Leukämie, seltener bei gastrointestinalen Tumoren, Sarkomen und Melanom. Primärtumoren des Perikards (Mesotheliom, Fibrosarkom) sind äußerst selten.

Strahlen-Perikarditis: Relativ häufige Komplikation der Megavolt-Therapie bei Mammakarzinom und Morbus Hodgkin, innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Bestrahlung auftretend.

Akute Perikarditis

Klinik. Anhaltender scharfer, stechender Präkordialschmerz mit Intensitätszunahme beim Atmen und Husten, im Liegen stärker als im Sitzen mit vorgebeugtem Oberkörper. Der Schmerz hält Tage bis Wochen an, reagiert nicht auf Nitroglycerin, aber auf Analgetika. In schweren Fällen Symptome der Herztamponade durch Perikarderguss (► unten). Allgemeinerscheinungen: Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Appetitmangel, Fieber.

Diagnostik.
Herzauskultaltion: Perikardreiben: An umschriebener Stelle über dem Herzen charakteristisches systolisch-diastolisches Reibegeräusch (Lokomotivgeräusch). Manchmal ist das Reiben zu tasten.

EKG: Veränderungen entstehen durch Schädigung des subepikardialen Myokards mit Verletzungsstrom, dessen Vektor bei diffusem Befall des Subepikards in Richtung des QRS-Vektors verläuft. Das typische Perikarditis-EKG durchläuft folgende 4 Stadien:
- **Stadium I:** ST-Hebung in allen Ableitungen des Extremitäten- und Brustwand-EKG, außer in aVR und V_1, wo die ST-Strecke gesenkt sein kann. Die ST-Strecken sind nach oben konkav, nicht konvex wie beim Infarkt. Positives T in allen Ableitungen mit ST-Erhöhung.
- **Stadium II:** Nach einigen Tagen Rückkehr der ST-Strecke zur Grundlinie unter Abflachung der T-Zacke.
- **Stadium III:** Inversion der T-Zacken bei isoelektrischem ST. Im Gegensatz zum Infarkt werden die T-Zacken erst nach Rückbildung der ST-Hebung negativ; außerdem entstehen weder Q-Zacken noch Potenzialverluste der R-Zacken, da Nekrosen ausbleiben.
- **Stadium IV:** Rückbildung der T-Negativität zum Ausgangsbefund innerhalb von Wochen bis Monaten.

In knapp 50% der Fälle werden verschiedene Abweichungen von diesem Verlauf beobachtet: Isolierte Senkung der ST-Strecke, direkter Übergang von Stadium I nach IV, Beschränkung der ST-Hebung auf einige Ableitungen, Negativierung von T bei noch gehobener ST-Strecke, persistierende T-Negativität. Die Abgrenzung gegen das bei jungen Männern nicht seltene EKG der normalen frühen Repolarisation mit ST-Hebungen ergibt sich aus dem Ausbleiben von ST/T-Veränderungen. Die bei etwa 25% der Patienten auftretenden Rhythmusstörungen betreffen hauptsächlich Sinusknoten und Vorhöfe (Nachbarschaft von Sinusknoten und persinodalem Gewebe mit dem entzündeten Perikard): Sinustachykardie, Vorhofflattern, Vorhofflimmern, paroxysmale supraventrikuläre Tachykardien.

Echokardiographie: Nachweis und Lokalisation eines begleitenden Perikardergusses.

Röntgenuntersuchung des Thorax: Oft ohne auffälligen Befund. Nur bei größerem Perikarderguss Herzverbreiterung. Keine pulmonalen Stauungszeichen.

Laborbefunde: Unspezifische Entzündungszeichen (hohe BKS, Leukozytose), CK und CK-MB meistens normal, doch kann die CK-MB erhöht sein. Troponin ist meistens negativ.

Zur ätiologischen Klärung: Tuberkulinreaktion, virologische Untersuchungen, Blutkulturen, Harnstoff- und Kreatininbestimmung, serologische Untersuchungen (Antistreptolysinreaktion, antinukleäre Faktoren, Rheumafaktor, heterophile Mononukleoseantikörper).

Therapie. Schmerzstillung bevorzugt mit Antiphlogistika, wenn nötig auch mit starken Analgetika, evtl. mit Morphium. Bei infektiöser Ursache Antibiotika. Bei idiopathischer und immunologischer Form Glukokortikoide, ggf. Colchicum.

Perikarderguss und Herztamponade

Definition. Komplikation der akuten oder chronischen Perikarditis jeglicher Ätiologie. Zur akuten Tamponade führt außerdem das Hämoperikard bei Ruptur des Herzens oder einer aneurysmatischen Aorta.

Pathogenese: Die Perikardflüssigkeit (normal 15–50 ml) wird vom Mesothel der parietalen Perikardoberfläche sezerniert und auf dem Lymphweg abtransportiert. Ein Perikarderguss resultiert, wenn die Sekretion die Transportkapazität der Lymphbahnen überschreitet. Das ist bei vielen Perikarditiden der Fall. Für die hämodynamischen Auswirkungen ist nicht die Menge des Perikardergusses, sondern der zur Herzkompression führende Anstieg des intraperikardialen Drucks maßgebend. Bei normalem Herzbeutel steigt der intraperikardiale Druck oberhalb eines Ergussvolumens von 150–200 ml steil an, während der langsam und chronisch gedehnte Herzbeutel mehr als einen Liter Erguss ohne wesentliche Druckerhöhung aufnehmen kann. Die Kompression durch den Perikarderguss erschwert die diastolische Füllung des Herzens. Folglich muss der Füllungsdrucks steigen. Aus der Kompression wird eine Tamponade des Herzens, wenn der intraperikardiale Druck den diastolischen Druck des rechten Vorhofes und der rechten Kammer erreicht. Es resultiert eine Einflussstauung vor dem rechten Herzen mit veränderter Dynamik des venösen Rückflusses. Ansaugeffekt nur während

der Systole durch Druckabfall im rechten Vorhof, nicht mehr in der frühen Diastole nach Öffnung der Trikuspidalklappe. Da die Kompression während des ganzen Herzzyklus bestehen bleibt, fallen diastolische Kammerfüllung, Schlagvolumen, Herzminutenvolumen und Blutdruck bis zum kardiogenen Schock ab.

Klinik. Keine oder geringe präkordiale Beschwerden bei Ergüssen ohne Drucksteigerung. Bei großen Ergüssen mechanische Kompression der Trachea mit Hustenreiz, der Lunge mit Atemnot und des Ösophagus mit Dysphagie.

! Eine akute Herztamponade führt rasch zum Kreislaufschock.

Diagnostik.

Körperlicher Untersuchungsbefund: Verschwinden des perikardialen Reibegeräusches, Abschwächung des 1. Herztones, Verschwinden des Spitzenstoßes, perkutorische Herzverbreiterung, Stauung der Halsvenen. Bei beginnender Tamponade inspiratorischer Blutdruckabfall um mindestens 10 mmHg (verstärkte Füllung des rechten Ventrikels verdrängt das Septum nach links und verkleinert das linksventrikuläre Schlagvolumen).

EKG: Niedervoltage von QRS und T bei stärkerer Ergussbildung (◼ Abb. 1.98), daneben evtl. Perikarditiszeichen (▶ oben). Bei Herztamponade und massivem Erguss elektrischer Alternans.

Echokardiographie: Ergüsse stellen sich als relativ echofreie Zonen dar. Der Ergusssaum erlaubt Rückschlüsse auf das Ergussvolumen. Bei großen Ergüssen bzw. großer Tamponade »schwingendes Herz« mit schnellen unzureichenden Kontraktionen. Kompression des rechten Vorhofs und rechten Ventrikels. Inspiratorische Zunahme der Flussgeschwindigkeit in der A. pulmonalis, verbunden mit abnehmender Flussgeschwindigkeit in der Aorta.

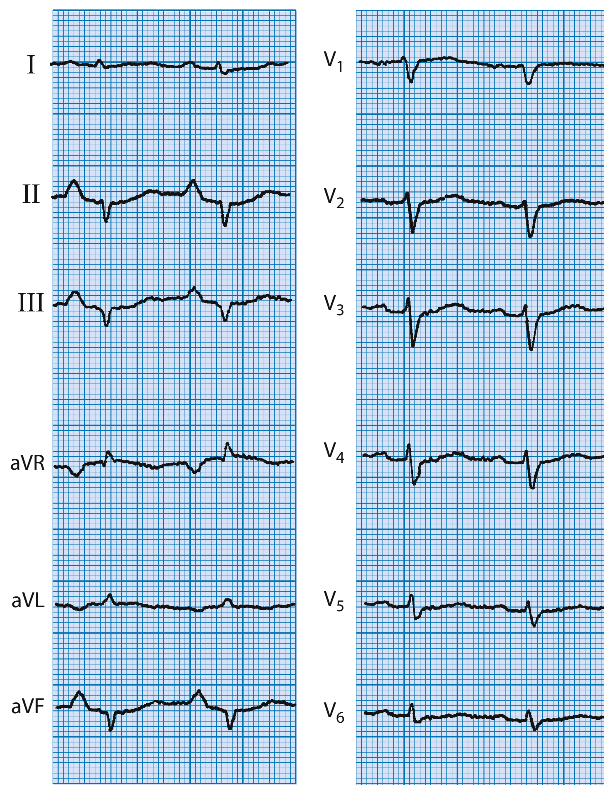
Röntgenuntersuchung des Thorax: Verbreiterung der Herzsilhouette bei Ergüssen ab 250 ml (Boxbeutelform).

Untersuchung des Herzbeutelpunktats: Bakteriologisch und zytologisch.

Therapie. Subxiphoidale Perikardpunktion, wenn nötig Drainage über einige Tage. Nicht ungefährlicher Eingriff, der nach Lokalanästhesie möglichst unter Durchleuchtungskontrolle, alternativ unter echokardiographischer Führung streng aseptisch durchgeführt werden sollte. Bei rezidivierendem Perikarderguss kommt eine operative Perikardfensterung in Betracht.

Chronische konstriktive Perikarditis

Ätiologie. Früher dominierte die Tuberkulose als Krankheitsursache. Heute bleiben die meisten Fälle ungeklärt. Eine initiale akute Perikarditis ist oft nicht nachzuweisen. Akute Perikarditiden jeder Ursache können aber vorausgehen.



◼ **Abb. 1.98.** Akute Perikarditis mit Herztamponade. Low-voltage und P-pulmonale (durch Drucksteigerung im rechten Vorhof)

Pathogenese. Behinderung der diastolischen Füllung des Herzens durch narbige Verdickung und Schrumpfung des Perikards, in 50% der Fälle mit ausgedehnter Verkalkung. Die progrediente Zunahme des Füllungswiderstandes bewirkt einen venösen Rückstau im großen Kreislauf mit Ödembildung und einen Anstieg des enddiastolischen Füllungsdrucks unter Angleichung des Druckniveaus im rechten und linken Herzen. Bei hochgradiger Schrumpfung des Perikards werden die Herzkammern nur in der frühen Diastole gefüllt. Die Förderleitung des Herzens nimmt ab, die Stauung im großen Kreislauf zu.

Klinik. Im fortgeschrittenen Stadium präsentieren sich die Patienten mit hydropischer Herzinsuffizienz, Leber- und Milzvergrößerung, Aszites und Beinödemen. Auf den ersten Blick ähnelt das Krankheitsbild einer Leberzirrhose, zumal das Herz nicht verbreitert erscheint. Die ausgeprägte Halsvenenstauung und ein frühdiastolischer Extraton weisen auf die Herzerkrankung hin.

Diagnostik.

EKG: Unspezifische Abflachung oder Negativierung der T-Wellen in den Brustwandableitungen. Infolge des erhöhten Vorhofdrucks manchmal Vorhofflimmern.

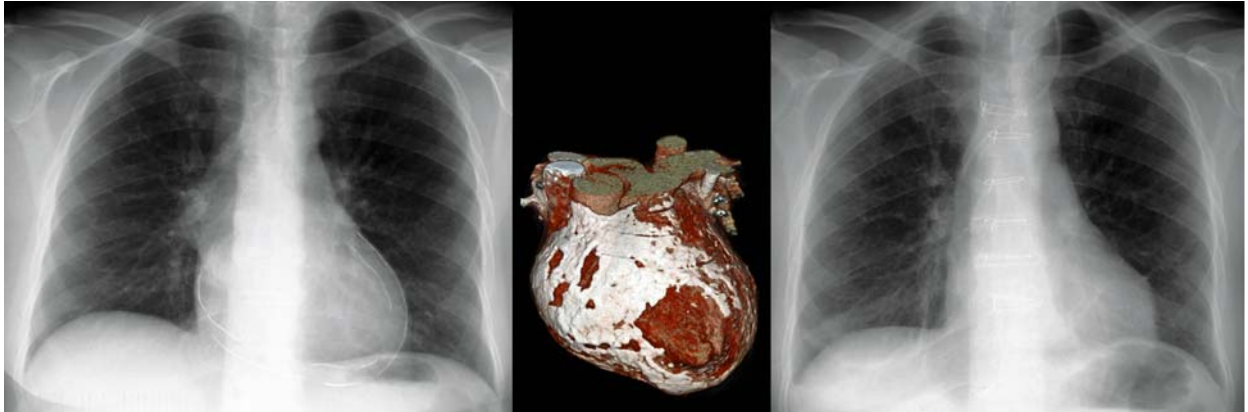


Abb. 1.99. Perikardektomie. Röntgenbilder und Computertomogramm eines 58-jährigen Patienten mit Perikarditis calcarea vor und nach operativer Perikardektomie (Sammlung Dr. Langer, Bad Oeynhausen)

Echokardiographie: Typisch sind Perikardverdickung, Dilatation der Vorhöfe und der V. cava inferior, abrupter diastolischer Füllungsstop in den Kammern bei guter Kontraktilität, atemabhängige Änderungen der Flussgeschwindigkeit durch die Mitraklappe. Abgrenzung gegen restriktive Kardiomyopathie mit dem Tissue-Doppler: Bei Perikarditis normale, bei restriktiver Kardiomyopathie herabgesetzte Gewebegeschwindigkeit des linksventrikulären Myokards.

Röntgenuntersuchung des Thorax: Normale Herzgröße. Manchmal sind Kalkeinlagerungen im Perikard nachzuweisen.

MRT und CT: Lassen die Perikardverdickung eindeutig erkennen.

Herzkatheter: Typischer enddiastolischer Druckausgleich zwischen rechtem und linkem Ventrikel. Präopertiv Koronarangiographie zum Ausschluss einer Mitbeteiligung der Koronararterien.

Therapie. Die konservativen Möglichkeiten erschöpfen sich mit Entwässerung durch salzarme Kost und Diuretika. Eine Tuberkulose ist gezielt zu behandeln. Definitve Besserung ist nur durch die Perikardektomie zu erzielen (Abb. 1.99). Dabei werden nach Längssternotomie beide Ventrikel und die A. pulmonalis freipräpariert (Dekortikation). Die hintere Schale verbleibt, da ihr Ablösen zu gefährlich ist. Letalität 3–10%. Postoperativ tritt im Laufe einiger Monate eine weitgehende Normalisierung der Herzfunktion ein. Mit dem Eingriff sollte nicht lange gewartet werden, weil die Verschwielung auf das Myokard übergreifen kann.

1.12 Erworbene Herzklappenfehler

Erworbene Herzklappenfehler
Mitralstenose und -insuffizienz
Mitralklappenprolapssyndrom
Aortenstenose und -insuffizienz
Trikuspidalstenose und -insuffizienz
erworbene Pulmonalstenose und -insuffizienz

1.12.1 Mitralstenose

Ätiologie und Pathologie. Die Stenose der Mitralklappe entsteht fast immer als Komplikation des rheumatischen Fiebers, das manchmal auch ohne Gelenkmanifestationen verläuft. Anamnestisch geben etwa 60% der Patienten eine Gelenkerkrankung an, 12% eitrige Anginen und 3% Scharlach. Die Stenosierung der Mitralklappe kommt durch Fusion der Kommissuren zustande der sich Verdickung und Verkalkung der Klappen und eine Verkürzung der Sehnenfäden anschließen kann (Abb. 1.100). Der Stenosierungsprozess ist langsam progredient, teils durch rheumatische Rezidive, teils durch mechanische Läsionen nach initialer entzündlicher Schädigung. Intervall zwischen erstem rheumatischem Schub und signifikanter Mitralstenose 2–10 Jahre.

Pathophysiologie. Die Mitralstenose behindert die Füllung des linken Ventrikels. Am verengten Mitralostium besteht ein diastolischer Druckgradient zwischen linkem Vorhof und linkem Ventrikel. Der Druckgradient steigt mit dem Schweregrad der Stenose und mit dem Herzminutenvolumen, also bei körperlicher Anstrengung. Mitralöffnungsfläche normal 4–6 cm^2, bei leichter

1



Abb. 1.100. Hochgradig stenosierte, stark kalzifizierte Mitralklappe

Stenose >2,5 cm^2, bei mittelschwerer 1,1–2,5 cm^2, bei schwerer 1,0 cm^2 und weniger.

- **Auswirkungen nach rückwärts:** Blutstau und Druckanstieg im linken Vorhof (Hypertrophie → Dilatation → Vorhofflimmern → Zunahme der Dilatation, Tendenz zur Thrombenbildung). Passiver Rückstau in die Lungenvenen und -kapillaren (Stauungslunge mit Hämosiderose, auch Hämoptoe → Lungenödem), Adaptative Drucksteigerung in der A. pulmonalis und im rechten Ventrikel (passive pulmonale Hypertonie). In fortgeschrittenen Fällen kommt es durch intensive Konstriktion der Lungenarteriolen zu einer schweren reaktiven pulmonalen Hypertonie (Rechtshypertrophie → Dilatation des rechten Herzens → Rechtsinsuffizienz → sekundäre Trikuspidalinsuffizienz). Die pulmonale Vasokonstriktion (zweite Stenose) wirkt der Lungenstauung bei körperlicher Belastung entgegen, verhindert aber einen adäquaten Anstieg des Herzminutenvolumens. Trotz Hyalinbildung in den Arteriolen bildet sich die reaktive pumonale Hypertonie nach der Mitralkommissurotomie weitgehend zurück.
- **Auswirkungen nach vorwärts:** Kompensation der Stenose durch verlängerten diastolischen Bluteinstrom in den linken Ventrikel. Bei Tachykardie ist dieser Kompensationsmechanismus gestört, die Lungenstauung entsprechend größer. Das Herzminutenvolumen nimmt sukzessive ab. Die Verkleinerung bewirkt Abnahme der linksventrikulären Muskelmasse, Schwindelgefühl bei Belastung und Hautblässe mit zyanotischem Einschlag wegen O_2-Ausschöpfung des Kapillarblutes.

Klinik. Leichtere Grade der Mitralstenose sind asymptomatisch und können es über 20 Jahre und länger bleiben. Die Verschlimmerung erfolgt hauptsächlich durch rezidivierende entzündliche Schübe. Frühsymptom ist eine Belastungsdyspnoe aufgrund des Rückstaus in die Lunge mit Herabsetzung der Vitalkapazität. Allmählich kommt es zum Leistungsabfall und zur chronischen Stauungsbronchitis mit viel Husten und gelegentlich blutigem Sputum. Die Ruptur einer Bronchialvene kann zur Hämoptyse führen. Im Gesicht entwickelt sich auf blassem Grundton eine lividrote Verfärbung der Wangen mit Teleangiektasien (»Mitralgesicht«). Die progrediente Dilatation des linken Vorhofs verursacht schließlich Vorhofflimmern. Halsvenenstauung, Leberschwellung und Ödeme zeigen im Spätstadium eine dekompensierte pulmonale Hypertonie an. Der Übergang von der NYHA-Klasse II in die Klassen III und IV vollzieht sich von Fall zu Fall mit unterschiedlicher Geschwindigkeit.

Diagnostik.

Auskultationsbefund: Paukender 1. Herzton (Mitralklappe wird aus geöffneter Stellung zugeschlagen). Apikaler hochfrequenter Mitralöffnungston, 0,04–0,11 s nach der aortalen Komponente des 2. Herztones (durch Anspannung der an den Rändern verklebten Klappensegel). Präsystolisches Crescendogeräusch (Einstromgeräusch) während der Vorhofsystole, ein Frühsymptom, das bei Vorhofflimmern verschwindet. In schweren Fällen von pulmonaler Hypertonie Dilatation des Pulmonalklappenringes mit frühdiastolischem Pulmonalinsuffizienzgeräusch im 2.–3. ICR links parasternal (Graham-Steell-Geräusch) und relative Trikuspidalinsuffizienz mit holosystolischem Geräusch links parasternal, dessen Intensität (im Gegensatz zur Mitralinsuffizienz) inspiratorisch zunimmt.

EKG: Steil- bis Rechtslagetyp, P-mitrale, Vorhofextrasystolen, im Verlauf häufig Vorhofflimmern. Bei pulmonaler Hypertonie Zeichen der Rechtshypertrophie und Rechtsschädigung.

Röntgenaufnahme des Thorax: Steiler Abfall des linken Herzrandes, Herztaille durch linken Vorhof und prominenten Pulmonalbogen verstrichen (Mitralkonfiguration), Kernschatten durch vergrößerten linken Vorhof im Frontalbild. Im Seitenbild Einengung des Retrokardialraumes im oberen Anteil durch den linken Vorhof, Vorwölbung des rechten Ventrikels in den Retrosternalraum bei Rechtsinsuffizienz.

Echokardiographie mit Doppler: Erlaubt die sichere Diagnose der Mitralstenose, die Bestimmung des Schweregrades und die Beurteilung der Klappenmorphologie (Valvotomiefähigkeit).

- **M-Mode:** Linker Vorhof vergrößert bzw. dilatiert. Klappensegel verdickt, eingeschränkt beweglich. DE-Amplitude verkleinert. EF-Slope abgeflacht. Multiple parallele Echos im Bereich der Klappensegel. Frühdiastolische Vorwärtsbewegung des hinteren Segels.
- **2-D-Echo und transösophageales Echo:** Differenzierung zwischen Klappenverklebung und Klappenverkalkung, deren Ausmaß und Verteilung zu erfassen sind. Nachweis des diastolischen Vorwölbens (doming) und der fehlenden Separa-

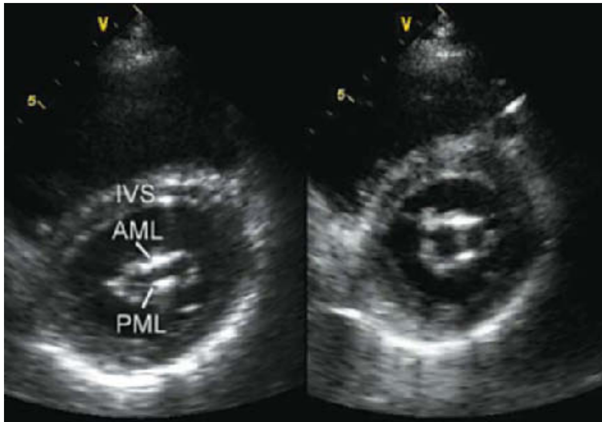


Abb. 1.101. Echokardiographischer parasternaler Querschnitt bei einer 48-jährigen Patientin mit höhergradiger Mitralstenose. Links: verplumpte, sich wenig öffnende Mitralklappe (Öffnungsfläche 0,8 cm^2). Rechts: nach katheterinterventioneller Valvotomie Zunahme der Öffnungsfläche auf 1,8 cm^2 durch Wiedereröffnung der verklebten Suturen

tion der Segel. Bestimmung der Mitralöffnungsfläche (MÖF) in der kurzen Achse durch Umfahren der Öffnung im diastolischen Standbild (Abb. 1.101). Beurteilung des subvalvulären Klappenapparates (Sehnenfäden, Papillarmuskel).

- **Doppler:**
  Farbdoppler: Unterhalb der Mitralklappenebene hochturbulenter Fluss mit mosaikartigem Farbmuster.
  PW-Doppler: A-Welle bei Sinusrhythmus erhöht, hohe Flussgeschwindigkeit.
  CW-Doppler: Maximale und mittlere Flussgeschwindigkeit erhöht. Daraus errechnet sich der mittlere diastolische Druckgradient: gering <5 mmHg, mäßig 5–10 mmHg, beträchtlich 10–15 mmHg, schwer >15 mmHg. Aus der Druckhalbierungszeit (PHT) kann die Mitralöffnungsfläche berechnet werden.
- **Mitralklappen-Score (Wilkens):** Bewertet 4 Parameter der Mitralklappe mit den Graden 1–4:
  - Grad 1: Mobilität
  - Grad 2: subvalvuläre Dicke
  - Grad 3: Dicke der Klappensegel
  - Grad 4: Kalzifizierung.

Der Mitralklappen-Score ist ein wichtiges Kriterium bei der Indikationsstellung zur mitralen Ballonvalvotomie.

Herzkatheter: Da die moderne Echokardiographie umfassende Informationen für die Beurteilung einer Mitralstenose liefert, wird der Herzkatheter nur bei besonderen Indikationen eingesetzt: Diskrepanz zwischen klinischen und echokardiographischen Befunden, chronische obstruktive Lungenerkrankung (welchen Anteil hat die Mitralstenose?), Verdacht auf Vorhofmyxom.

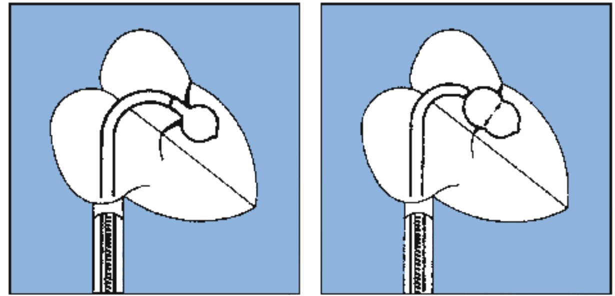


Abb. 1.102. Schema einer Mitralvalvotomie mittels Ballonkatheter (Inoue-Technik)

Koronarangiographie: Indikationen sind Angina pectoris, Risikofaktoren einer koronaren Herzkrankheit bei Männern >40 und Frauen >50 Jahre.

Therapie.

Konservativ: In leichten asymptomatischen Fällen ggf. β-Blocker zur Senkung der Herzfrequenz. Bei Dyspnoe Diuretika, bei Vorhofflimmern Digitalis und Dauerantikoagulation (Marcumar). Im Frühstadium kann die elektrische Kardioversion nach Antikoagulation noch erfolgreich sein.

Perkutane Ballon-Valvotomie (BMV): Schematische Darstellung der BMV in Abb. 1.102. Indiziert bei unkomplizierter Mitralstenose (an den Kommissuren verklebte Klappen ohne ausgedehnte Verkalkung und ohne starke Schrumpfung der Sehnenfäden). Der Wilkens-Scor sollte ≤8 betragen, die Öffnungsfläche <1,6 cm^2. Bei Vorhofflimmern genügen <2 cm^2. Mortalität des Eingriffs 1–2%.

Operative Valvotomie/Mitralklappenersatz: Die geschlossene Valvotomie ist durch die BMV abgelöst worden. Die offene Valvotomie wird mit kardiopulmonalem Bypass durchgeführt (kaum noch). In Betracht kommt sie bei Patienten, deren Mitralklappe für eine BMV zu stark verzogen und zu sehr verkalkt ist. Korrigieren lassen sich damit nur leichte und mittelschwere Mitralstenosen. Ein Mitralklappenersatz ist indiziert bei Klappenöffnungsflächen <1,5 cm^2 in den NYHA-Klassen III und IV und bei Klappenöffnungsflächen <1 cm^2 in NYHA-Klasse II und bei schwerer pulmonaler Hypertonie (Operationsmortalität 2–10%).

1.12.2 Mitralinsuffizienz

Definition. Schlussunfähigkeit der Mitralklappe mit Reflux in den linken Vorhof durch Veränderungen der Klappensegel, des Klappenringes und des Halteapparates mit Chordae und Papillarmuskeln.

Ätiologie und Pathologie.

Rheumatische Mitralklappenerkrankung: Verursacht weniger als die Hälfte aller Fälle von reiner Mitralinsuffizienz. Entsteht durch Schrumpfung der Klappensegel, auch der Sehnenfäden.

Bakterielle Endokarditis: Entzündliche Klappenläsionen, auch Sehnenfadenabriss, der zum Flottieren führt, und Zerstörung des Anulus fibrosus durch Klappenringabszesse.

Myxomatöse Degeneration: In den USA dominierende Ursache. Abnorme Ansammlung saurer Mucopolysaccharide in der mittleren Schicht der Klappensegel und im Zentrum der Sehnenfäden, auch im Anulus fibrosus, als Folge eines gestörten Kollagenstoffwechsels. Dadurch ballonförmige Deformierung der Klappen, Verlängerung der Sehnenfäden und Erweiterung des Klappenringes. Zunächst nur systolischer Mitralklappenprolaps in den linken Vorhof (s. unten), dann auch Reflux, also Mitralinsuffizienz.

Koronare Herzkrankheit und Infarkt: Dysfunktion oder Ruptur der Papillarmuskeln (eines der sechs Köpfe mit Lösung des zugehörigen Sehnenfadens oder Abriss des ganzen Muskels) durch Ischämie, Fibrose oder Nekrose.

Linksventrikuläre Dysfunktion: Schlussunfähigkeit der Mitralklappe infolge Erweiterung des Klappenringes bei Dilatation des linken Ventrikels (z.B. kongestive Kardiomyopathie), durch Verlagerung der Papillarmuskeln bei hypertrophischer Kardiomyopathie.

Mitralklappenringverkalkung: Beeinträchtigt die systolische Verkleinerung des Mitralklappenringes durch zirkuläre Muskelkontraktion. **Vorkommen:** idiopathisch, Diabetes mellitus, Hypertonie, Marfan-Syndrom, Hyperparathyreoidismus. Insuffizienzgrad der Mitralklappe meistens gering.

Kongenitale Defekte: Spaltbildungen, vor allem im vorderen Segel, oft mit defektem AV-Kanal kombiniert.

Traumen: Segel- oder Papillarmuskelruptur bei stumpfen Brustkorbtraumen.

Vorhofmyxom: Schlussunfähigkeit der Klappe durch Tumorprolaps in den linken Ventrikel. Meistens zugleich Einstromhindernis.

Pathophysiologie. Der linke Ventrikel muss ein vergrößertes Schlagvolumen auswerfen, weil ein Teil davon durch die insuffiziente Mitralklappe zurückfließt. Nach der Größe der Regurgitationsfraktion unterscheidet man:

- Grad I: geringe Insuffizienz (<15%)
- Grad II: mäßige Insuffizienz (15–30%)
- Grad III: mittlere Insuffizienz (30–50%)
- Grad IV: schwere Insuffizienz (>50%).

Die Mehrförderung erreicht der linke Ventrikel bei nicht zu starkem Reflux allein durch eine Vergrößerung der Ejektionsfraktion. Auch wenn eine mäßige Dilatation erfolgt, hält sich die Mehrarbeit des linken Ventrikels in Grenzen, da der Reflux in ein Niederdruckgebiet erfolgt. Der linke Ventrikel ist unabhängig von der Refluxgröße als voll suffizient anzsehen, so lange sein endsystolischer Durchmesser den Wert von 40 mm nicht überschreitet und die Ejektionsfraktion >0,6 ist. Ein Anstieg über diesen Wert bedeutet, dass eine ernste myokardiale Schädigung eingetreten ist, die auch nach einem Klappenersatz fortbesteht. Der systolische Rückfluss führt zur Hypertrophie und Dilatation des linken Vorhofes, im Verlauf auch zum Vorhofflimmern. Der Rückstau kann sich in den Lungenkreislauf und den rechten Ventrikel fortpflanzen und eine Rechtsinsuffizienz mit relativer Trikuspidalinsuffizienz zur Folge haben.

Klinik. In den meisten Fällen schreitet die Mitralinsuffizienz langsam fort. Die ersten Symptome treten gewöhnlich erst nach vielen Jahren auf. Zu diesem Zeitpunkt ist der linke Ventrikel oft noch voll suffizient. Geklagt wird über Müdigkeit, Erschöpfung, Belastungsdyspnoe, später über Rhythmusstörungen, Stauungsbronchitis und Ödeme. Vorhofflimmern bewirkt wegen Wegfall der Vorhofkontraktion eine plötzliche Verschlimmerung.

Diagnostik.

Auskultationsbefund: Leiser 1. Herzton (Schlussunfähigkeit verhindert deutlichen Klappenschlusston). Holosystolisches Refluxgeräusch an der Herzspitze mit Fortleitung in die Axilla. 3. Herzton (diastolischer Füllungston, infolge abrupten frühdiastolischen Bluteinstroms aus dem endsystolisch gestauten linken Vorhof).

EKG: P-mitrale (sinistroatriale) in V_1, mit breitem negativem hinteren Abschnitt, häufig Vorhofflimmern. Linkslagetyp und Linkshypertrophie (vom Volumentyp), in 15% der Fälle Rechtshypertrophie bzw. biventrikuläre Hypertrophie. Normalbefund in leichten Fällen.

Echokardiographie mit Doppler: Eindeutiger Refluxnachweis mit dem Farbdoppler im 4-Kammerblick. Die Größe der Jetfläche in Prozent der Vorhoffläche erlaubt eine Semiquantifizierung der Mitralinsuffizienz. Auch die Breite des Jets an seinem Eintritt in den Vorhof erlaubt eine Abschätzung des Schweregrades (<0,3 cm geringe Mitralinsuffizienz, >0,5 cm schwere Mitralinsuffizienz). Im M-Mode erhöhte Verkürzungsfraktion, linker Vorhof gering bis deutlich vergrößert. Im 2-D-Echo Erkennung der Ursache (Prolaps, Verkalkung, Stenosekomponente). **CW-Doppler:** Semiquantifizierung der Mitralinsuffizienz nach Signalintensität. Am wichtigsten ist die Bestimmung des endsystolischen Durchmessers des linken Ventrikels und seine Ejektionsfraktion (im 2-D-Echo mit M-Mode-Zuschaltung) zur Beurteilung der systolischen Funktion.

Röntgenaufnahme des Thorax: Bei geringer Mitralinsuffizienz normal. Bei stärkerer Regurgitation im Frontalbild Linksverbreiterung mit verstrichener Herztaille; im Seitenbild Vergrößerung des linken Vorhofes und des linken Ventrikels mit Einengung des gesamten Retrokardialraumes. Zeichen der Lungenstauung bei Linksinsuffizienz.

Radionuklid-Ventrikulographie: Zur Beurteilung des Schweregrades der Mitralinsuffizienz wird die Änderung der Ejektionsfraktion unter ergometrischer Belastung bestimmt. Ein ausbleibende Anstieg (normal 5–10%) zeigt eine beginnende Erschöpfung der myokardialen Adaptation an.

Linksventrikuläre Angiokardiographie: Initiale Messung des enddiastolischen Ventrikeldrucks. Darstellung der Mitralklappe nach intraventrikulärer Kontrastmittelinjektion, Abschätzung des Regurgitationsvolumens nach der Anfärbung des linken Vorhofes. Bestimmung der Regurgitationsfraktion aus der Messung des Gesamtschlagvolumens und dem mit anderer Methode (z.B. Fick-Prinzip) ermittelten Vorwärtsschlagvolumens.

Magnetresonanztomographie: Ermöglicht akkurate Messungen des Rückflusses in den linken Vorhof sowie des enddiastolischen und endsystolischen Ventrikelvolumens.

Konservative Therapie.
Indikationen: Schwere chronische Mitralinsuffizienz, NYHA I, ESVI <40 ml/m^2, ESD <40 mm, EF >70%. Bei einer **Mitralinsuffizienz** ab **Grad II** Nachlastsenkung und Einschränkung der körperlichen Belastung (keinen Leistungssport). Bei **asymptomatischer schwerer chronischer Mitralinsuffizienz** mit noch normaler Ventrikelfunktion Nachlastsenkung mit ACE-Blockern oder Angiotensin II-Rezeptorantagonisten. Wenn in diesen Fällen **Vorhofflimmern** besteht oder die **Grenzwerte der normalen Ventrikelfunktion unterschritten** sind (Ejektionsfraktion ≤0,60, endsystolischer Durchmesser ≥45 mm), besteht **Operationsindikation**. Diese ist auch bei allen symptomatischen Patienten gegeben, sofern die Ejektionsfraktion nicht unter 0,30 liegt. Solche schwersten Fälle werden durch die Operation nicht gebessert. Bei **dilatativer Kardiomyopathie** kann eine relative Mitralinsuffizienz durch die medikamentöse Behandlung, biventrikuläre Schrittmacherstimulation und bei Grad III auch durch Operation gebessert werden. Bei Mitralinsuffizienz durch Myokardischämie ist durch Revaskularisierung eine Besserung erreichbar.

Operative Therapie. **Indikationen sind s**chwere chronische Mitralinsuffizienz, NYHA II, endsystolisches Volumen >50 ml/m^2, endsystolischer Durchmesser >45 mm, pathologischer Belastungstest (ΔEF<10%), ggf. neu aufgetretenes Vorhofflimmern.

Mitralklappenplastik: Eine erfolgreiche Reparatur der Mitralklappe ist hämodynamisch und für die Ventrikelfunktion vorteilhafter als ein Klappenersatz und macht eine Dauerantikoagulation überflüssig. Wenn technisch möglich, sollte sie durch Exzision pathologischer Anteile, Anheften abgerissener Chordae oder Annulus-Raffen (evtl. mit Metallring nach Carpentier) versucht werden. Operationsletalität 2–4%.

Klappenersatz: Mit Kunstoff- oder Bioprothese (Schweineklappen mit oder ohne Bügel). Operationsletalität in Deutschland 4,5%. Mechanische Prothesen sind lebenslang haltbar, biologische Klappen nur etwa 15 Jahre. Erstere erfordern eine Dauerantikoagulation mit Phenprocoumon, letztere nur eine Antikoagulation für die ersten 3 Monate.

Prognose: Nach erfolgreicher Operation ist die Prognose sehr gut, wenn rechtzeitig operiert wurde. Wird bei gegebener Indikation nicht operiert, beträgt die Mortalität pro Jahr 5%. Todesursachen sind hauptsächlich Herzinsuffizienz und plötzliches Kammerflimmern.

1.12.3 Mitralklappenprolapssyndrom

Definition. Systolisches Vorwölben eines oder beider Mitralklappensegel, das zu Schmerzen und Rhythmusstörungen führen kann.

Ätiologie und Pathologie.
Primärer Mitralklappenprolaps: Idiopathisch mit hereditärer Komponente, bei sonst normalem Herzen. In den meisten Fällen symptomlos. Abgrenzung gegen Normvarianten schwierig. Häufigkeitsangaben (bei jungen Frauen bis 10%) daher noch unsicher. Meistens myxomatöse Degeneration bzw. Proliferation mit Vergrößerung der Klappensegel und Verlängerung der Sehnenfäden. Übergänge in ausgeprägte Mitralklappeninsuffizienz.

Sekundärer Mitralklappenprolaps: Am häufigsten bei koronarer Herzkrankheit nach Infarkt durch Papillarmuskelschädigung, selten bei rheumatischer Klappenaffektion, bei Marfan-Syndrom in 90% der Fälle.

Pathophysiologie. Vergrößerung der Klappenfläche, Verlängerung der Sehnenfäden oder Papillarmuskelschwäche führen in der zweiten Hälfte der Systole zur ballonförmigen Vorwölbung der Segel in den linken Vorhof, häufig auch zum Auseinanderweichen der Klappenränder mit spätsystolischem, hämodynamisch unbedeutendem Reflux in den linken Vorhof. Verkleinerung des Ventrikelvolumens (Stehen, Inspiration, Valsalva-Manöver) verstärkt den Prolaps. Durch Abriss von Sehnenfäden und Fortschreiten der Klappendegeneration kann sich eine schwere Mitralinsuffizienz entwickeln. Die Entstehung der Herzschmerzen (reflektorische Koronarspasmen?) und die Tendenz zu Rhythmusstörungen (Zerrung der Papillarmuskeln bzw. der Muskelfasern an den Segeln?) beim Mitralklappenprolaps ist nicht geklärt.

Klinik. Charakteristisch sind belastungsunabhängige stechende Schmerzen im Bereich der Herzspitze, die bei jungen Patienten oft bagatellisiert werden und in vielen Fällen ausbleiben. Die Diagnose ist daher oft ein Zufallsbefund. Häufige Begleiterscheinung sind ventrikuläre und supraventrikuläre Extrasystolen. Seltener kommen suprventrikuläre Tachykardien sowie Vorhofflattern und -flimmern vor, ganz selten treten Kammertachykardien und -flimmern auf.

Diagnostik.

Auskultationsbefund: Mesosystolischer Klick, 0,14 s nach dem 1. Herzton. Bei systolischem Reflux spätsystolisches Crescendogeräusch über die Spitze mit Fortleitung in die Axilla. Beide Phänomene werden im Stehen lauter.

Echokardiographie und Doppler: 2-D-Echo: Prolapsnachweis in parasternaler und apikaler langer Achse. Mitralsegel evtl. verdickt (▣ Abb. 1.103). Bei signifikanter Mitralinsuffizienz Vergrößerung des linken Vorhofes. M-Mode: In unterschiedlichen Phasen der Systole muldenförmige dorsale Auslenkung einer oder beider Segel. Farbdoppler: Darstellung des systolischen Refluxes. Refluxsignal auch im CW-Doppler. Verlaufkontrolle.

EKG: Bei asymptomatischen Patienten gewöhnlich normal. Einige asymptomatische und viele symptomatische Patienten haben biphasische T-Zacken und unspezifische Veränderungen der ST-Strecken in den Ableitungen II, aVF und III, mitunter auch in den anterolateralen Brustwandableitungen.

Therapie. Bei systolischem Reflux Endokarditisprophylaxe. In symptomatischen Fällen bessern β-Rezeptorenblocker Schmerzen und Rhythmusstörungen. Bei starkem Reflux Behandlungsstrategie wie bei Mitralinsuffizienz.

1.12.4 Aortenstenose

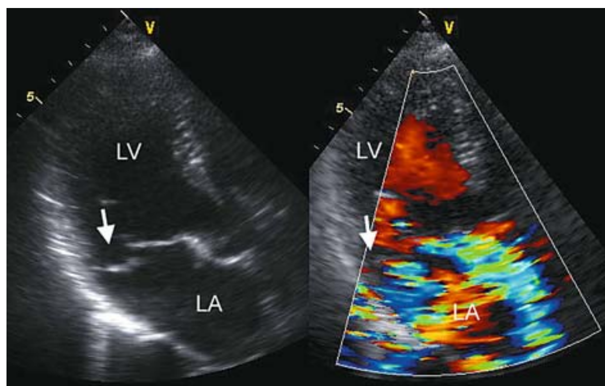
Definition. Valvuläre, subvalvuläre oder supravalvuläre Stenose des Aortenostiums.

Ätiologie und Pathologie.

Rheumatische Aortenklappenstenose: Verkleinerung der Klappenöffnung durch Verschmelzung der Klappensegel an den Kommissuren nach rezidivierender rheumatischer Valvulitis. Dazu Verdickung der Klappen durch Fibrosierung und Verkalkung an beiden Oberflächen. Durch narbige Schrumpfung oft Insuffizienzkomponente. Indizien für die rheumatische Ursache: Rheumatisches Fieber, oder gehäufte Anginen in der Anamnese und Mitbefall der Mitralklappe.

Degenerative (senile) kalzifizierende Aortenklappenstenose: Behinderung der Klappenöffnung durch massive Kalkablagerungen, beginnend an der Basis der Klappensegel ohne Verschmelzung der Kommissuren. Bei kongenitalen bikuspidalen Klappen infolge abnormer mechanischer Beanspruchung schon im mittleren, bei trikuspidalen Klappen erst im höheren Lebensalter. Häufigste Form der isolierten Aortenstenose (▣ Abb. 1.104).

Kongenitale Aortenstenose:
- **Valvuläre Stenose:** Meistens Fusion und Verdickung zweier Taschenklappen. Bikuspidale Klappen als Anlagedefekt.
- **Supravalvuläre Stenose:** Uhrglasförmige Einengung oberhalb der intakten Aortenklappe mit Verdickung aller Wandschichten.
- **Subvalvuläre Stenose:** Fibröse Ringe 5–10 mm unterhalb der intakten Klappenebene. In ungünstigen Fällen bleistiftdünne Verengung und Fibrosierung der ganzen linksventrikulären Ausflussbahn.



▣ **Abb. 1.103.** Echokardiographischer 4-Kammerblick einer 42-jährigen Patientin mit Prolaps des hinteren Mitralsegels (links) und assoziierter mittelgradiger Mitralinsuffizienz (rechts sind im Farbdoppler 2 Regurgitationsjets zu erkennen)



▣ **Abb. 1.104.** Kalzifizierte hochgradig stenosierte Aortenklappe

Einige dieser Defekte manifestieren sich klinisch erst im Erwachsenenalter.

Pathophysiologie. Ein signifikanter Austreibungswiderstand für den linken Ventrikel entsteht erst bei Verkleinerung der normal ca. 3,0 cm^2 großen Klappenöffnungsfläche auf die Hälfte. Er wird durch eine Drucksteigerung im linken Ventrikel kompensiert, die zu einem Druckgradienten an der Klappe führt. Infolge der Klappenstenose geht die laminare in eine turbulente Blutströmung über und erzeugt dadurch ein systolisches Austreibungsgeräusch. Der Druckanstieg in der Aorta verzögert sich. Bei körperlicher Belastung nimmt der Druckgradient an der stenosierten Klappe mit dem Quadrat des Blutflusses zu. Im Stadium der Linksinsuffizienz fällt mit dem systolischen Ventrikeldruck auch der Druckgradient ab und täuscht dann einen geringeren als den tatsächlichen Stenosierungsgrad vor. Daher wird für den Schweregrad der Aortenstenose nicht der Druckgradient an der Klappe, sondern die Klappenöffnungsfläche herangezogen. Eine Aortenöffnungsfläche (AÖF) von $<1\ cm^2$ bzw, AÖF $<0{,}6\ cm^2/m^2$ zeigt eine schwere Aortenstenose an.

Die chronische Druckbelastung induziert eine konzentrische Hypertrophie des linken Ventrikels. Sie bewirkt, dass sich die erhöhte Nachlast auf eine entsprechend erhöhte Zahl vom Muskelfasern verteilt. Auch der linke Vorhof hypertrophiert, da die Compliance des linken Ventrikels mit zunehmender Muskelmasse abnimmt. Trotzdem kommt es infolge der erschwerten Kammerfüllung zu einer diastolischen Funktionsstörung mit Rückstau in den kleinen Kreislauf. Man darf sie nicht mit einer Linksherzinsuffizienz verwechseln, denn in diesem Stadium ist die Kontraktilität des linken Ventrikels meistens noch gut.

Dank der Linkshypertrophie bleibt die Aortenstenose lange Zeit kompensiert. Zur Dekompensation führt eine Abnahme der Kontraktilität des hypertrophierten Myokards durch Veränderungen der Ultrastruktur und Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes. Hinzu kommt eine ischämische Myokardschädigung, weil der erhöhte Sauerstoffbedarf (Hypertrophie, Druckarbeit) infolge ungenügender koronarer Perfusion (niedriger Blutdruck, Kompression der Innenschicht) zuletzt nicht mehr gedeckt wird. Diastolische und systolische Funktion verschlechtern sich abrupt, wenn durch das Hinzutreten eines Vorhofflimmerns, die Vorhofkontraktion wegfällt.

Klinik. Schwindelgefühl bis zu Synkopen während oder unmittelbar nach körperlicher Belastung, wenn die Förderleistung des Herzens durch die stenosierte Aortenklappe dem erhöhten Bedarf nicht mehr genügt und der Blutduck plötzlich abfällt. Angina pectoris bei Anstrengungen durch Ischämie in der komprimierten Innenschicht des linken Ventrikels. Belastungsdyspnoe durch die diastolische Funktionsstörung des linken Ventrikels, verstärkt im Stadium der Dekompensation, die relativ schnell auch zur Insuffizienz des nicht angepaßten rechten Ventrikels führt.

Diagnostik.

Auskultationsbefund:

- Lautes, raues, spindelförmiges systolisches Austreibungsgeräusch mit Punctum maximum am Erb-Punkt und im 2. ICR rechts mit Ausstrahlung in beide Karotiden und zur Herzspitze. Je schwerer die Stenose, desto später in der Systole liegt das Maximum des Geräusches. Bei schwerer Linksinsuffizienz wird es leise.
- Aortenöffnungston (Ejektionklick 0,06 s nach dem 1.Herzton), so lange die Klappe noch beweglich ist.
- 2. Herzton im 2. ICR rechts abgeschwächt.
- Vorhofton (4. Herzton) über der Spitze infolge ruckartiger Dehnung des linken Ventrikels bei der Kontraktion des hypertrophierten linken Vorhofs.

Palpationsbefund: Hebender und verbreiterter Herzspitzenstoß. Pulsus parvus und tardus bei niedrigem Blutdruck. Sicherung der Diagnose durch Karotispulsschreibung: Hahnenkammkurve infolge trägen systolischen Druckanstiegs in der Aorta.

EKG: Zeichen der Linkshypertrophie und Linksschädigung: Sokolow-Index über 3,5 mV, ST-Senkung und biphasisches T in den Ableitungen V_3 bis V_6. Zeichen der Hypertrophie und Dilatation des linken Vorhofes. P in V_1 mit später Negativität. Durch übergreifende Verkalkung auf das Reizleitungssystem relativ häufig atrioventrikuläre und intraventrikuläre Blockierungen. Linksanteriorer Hemiblock dominiert.

Echokardiographie mit Doppler: M-Mode und 2-D-Echo (▪ Abb. 1.105): Verdickte, echodichte Klappensegel mit eingeschränkter bis aufgehobener Separation. Hypertrophie des linken Ventrikels. Poststenotische Dilatation der Aortenwurzel, durch Planimetrie der Öffnungsfläche quantitativ zu erfassen. Linker Vorhof evtl. vergrößert. **Farbdoppler:** Turbulenz in der Klappenebene. PW-Doppler Geschwindigkeitsmessung im linksventrikulären Ausflusstrakt. **CW-Doppler:** Erhöhte Flussgeschwindigkeit im Klappenlumen. Berechnung des Druckgradienten und der Aortenöffnungsfläche möglich.

Röntgenaufnahme des Thorax: Im asymptomatischen Stadium kaum verändert. Später Rundung des linken Ventrikelbogens, im Seitenbild Vorwölbung der linken Kammer in den Retrokardialraum. Im fortgeschrittenen Stadium »Aortenkonfiguration« des Herzens (Holzschuhform).

Herzkatheter: Messung des transvalvulären maximalen und mittleren Druckgradienten, Ausschluss einer Aorteninsuffizienz und einer sekundären Mitralinsuffizienz. Rechtsherzeinschwemmkatheter zur Bestimmung der Druckwerte in kleinen Kreislauf und des Herzminutenvolumens. Koronarangiographie präopertaiv zur Erfassung von Kranzgefäßstenosen.

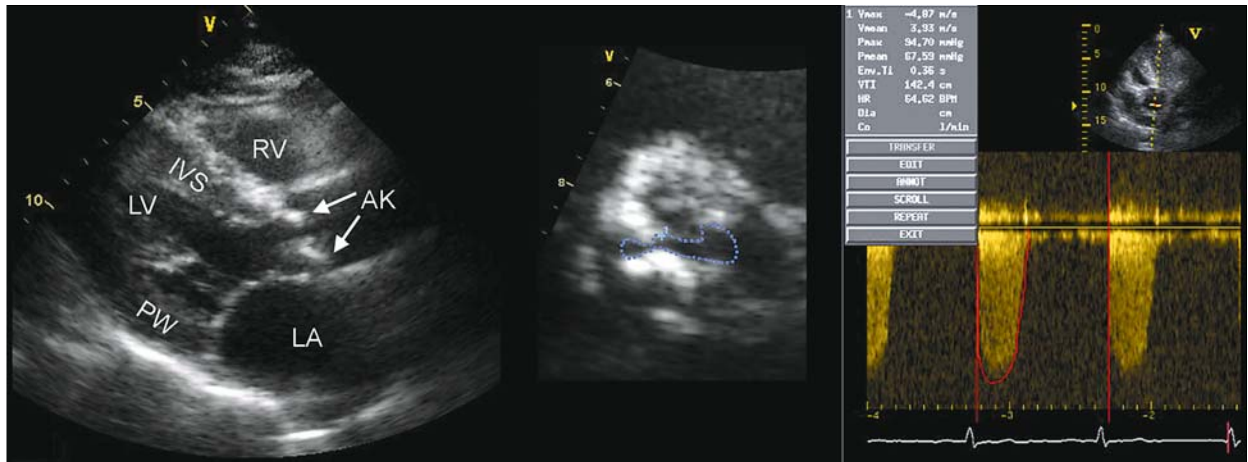


Abb. 1.105. Echokardiographie einer 72-jährigen Patientin mit schwerer kalzifizierter Aortenstenose. Links: parasternaler Längsschnitt mit geringer Separation der Aortenklappe (AK) u. konzentrisch hypertrophiertem linken Ventikel (IVS, PW). Mitte: parasternaler Querschnitt mit planimetrisch ermittelter Öffnungsfläche von 0,7 cm^2. Rechts: CW-Doppler mit einem mittleren transaortalen Druckgradienten von 68 u. einem maximalen von 95 mmHg

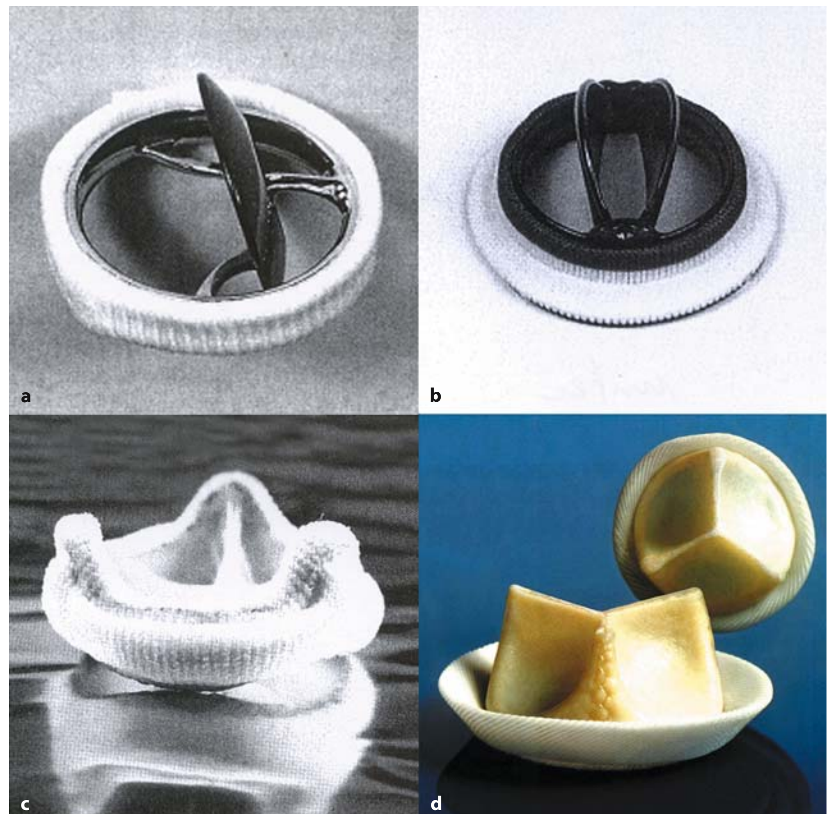


Abb. 1.106a–d. Verschiedene Herzklappenprothesen. **a** Monokippscheibenprothese, **b** Doppelflügelprothese(mechanische Prothesen); **c** Bioprothese, **d** Stentless-Bioprothese

Konservative Therapie.
Indikationen: Solange auch bei schwerer chronischer AS NYHA I, normale linksventrikuläre Funktion und unauffälliger Belastungstest (ΔEF >5%) bestehen.

Maßnahmen: Kein Therapiebedarf, Einschränkung der körperlichen Aktivität (kein Leistungssport). Endokarditisprohylaxe vor Eingriffen mit dem Risiko einer Bakteriämie. Bei Vorhofflimmern Frequenznormalisierung, Dauerantikoagulation, Operationsindikation überprüfen.

Operative Therapie.
Indikationen: Schwere chronische AS, NYHA II, bei NYHA I mit folgenden Zusatzbefunden: pathologischem Belastungstest (IIa), + LV-Dysfunktion (IIa), + AÖF <0,6 cm^2 (IIb), + ventrikuläre Tachykardien (IIb), + LV-Hypertrophie ≥15 mm (IIb).

Eingriff: Klappenersatz mit Kunststoff- oder Bioprothese (Abb. 1.106), letztere bei alten Patienten. In 90% der Fälle gute Langzeitergebnisse. Operationsletalität etwa 3%.

1.12.5 Aorteninsuffizienz

Definition. Schlussunfähigkeit der Aortenklappe mit diastolischem Rückfluss in den linken Ventrikel.

Ätiologie und Pathologie.
Erkrankungen der Aortenklappe:
- **Rheumatische Aorteninsuffizienz:** Schlussunfähigkeit der Klappe infolge narbiger Schrumpfung nach Valvulitis bei rheumatischem Fieber.
- **Bakterielle Endokarditis:** Schlussunfähigkeit durch Zerstörung oder Perforation der Segel, auch durch Vegetationen, die eine vollständige Apposition der Segel verhindern.
- **Seltene entzündliche Läsionen:** Ausgelöst durch rheumatoide Arthritis, generalisierter Lupus erythematodes, Morbus Bechterew, Whipple-Krankheit.
- **Myxomatöse Degeneration:** Schlussunfähigkeit der Klappe durch Segelprolaps (Marfan-Syndrom) und im höheren Alter. Bei bikuspidaler Klappe durch Überbeanspruchung schon in mittleren Lebensjahren.
- **Traumen:** Segelabriss bei stumpfen Brustkorbtraumen.

Erkrankungen der Aortenwurzel: Schlussunfähigkeit der Aortenklappe infolge Dilatation der Aorta ascendens mit Erweiterung des Klappenringes bei:
- **Aortitiden:** Syphilis, Morbus Bechterew, Reiter-Syndrom, Psoriasis, Colitis ulcerosa.
- **Aortendissektion:** Deformierung des Aortenringes und Verschiebung einzelner oder aller Semilunarklappen ventrikelwärts (Abb. 1.107)
- **Zystische Medianekrose:** Idiopathisch, Marfan-Syndrom.

Pathophysiologie.
Akute Klappeninsuffizienz: Vorkommen bei Aortendissektion, traumatischem Klappenabriss und infektiöser Endokarditis. Diastolischer Rückfluss in den nicht angepassten linken Ventrikel (Regurgitationsfraktion 50%) → geringer Anstieg des enddiastolischen Volumens, aber starker Anstieg des enddiastolischen Drucks im linken Ventrikel mit Rückstau in den Lungenkreislauf → Anstieg des gesamtem, aber Abfall des Vorwärts-Schlagvolumens des linken Ventrikels → geringer Anstieg des systolischen und deutlicher Abfall des diastolischen Blutdrucks → drohender Kreislaufschock.

Chronische Klappeninsuffizienz: Vorkommen bei rheumatischer Valvulits und myxomatöser Klappendegeneration. Allmählich zunehmender diastolischer Rückfluss → exzentrische Hypertrophie des linken Ventrikels (durch Verlängerung der Muskelfasern ohne Zunahme der Wanddicke) → kompensierende Zu-

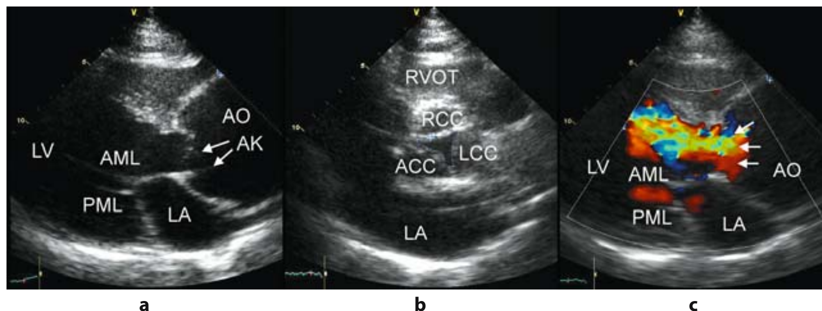


Abb. 1.107. Echokardiographie eines 58-jährigen Patienten mit schwerer Aorteninsuffizienz auf der Basis eines nichtdisseziierten Aortenaneurysmas. **a** Parasternaler Längsschnitt mit Ektasie der Aorta ascendens (79 mm) und dilatiertem linken Ventrikel, **b** parasternaler Querschnitt in Höhe der Aortenklappe mit großer enddiastolischer Regurgitationsfläche, **c** FD-Doppler mit breitem transaortalem Rückstromsignal in den linken Ventrikel (AO = Aorta, LV = linker Ventrikel, LA = linker Vorhof, AML = vorderes Mitralsegel, PML = hinteres Mitralsegel, AK = Aortenklappe, RVOT = rechtsventrikulärer Ausflusstrakt, RCC = rechtskoronare Semilunarklappe, ACC = akoronare Semilunarklappe, LCC = linkskoronare Semilunarklappe)

nahme des enddiastolischen Volumens bei nur minimalem Anstieg des enddiastolischen Drucks → erhebliche Zunahme des gesamten bei normalem Vorwärtsschlagvolumen und normalem endsystolischem Ventrikelvolumen → starker Anstieg des systolischen und Abfall des diastolischen Blutdrucks (Pulsus celer et altus). Das sind die Kennzeichen des Kompensationsstadiums. Im **Verlauf** kommt es durch Druck- plus Volumenbelastung zum Kontraktilitätsverlust des hypertrophierten Myokards (Degeneration, Fibrose, Ischämie) und damit zur Dekompensation: Verkleinerung der Ejektionsfraktion → Anstieg des endsystolischen und enddiastolischen Ventrikelvolumens mit Linksdilatation → Lungenstauung → Insuffizienz des nicht angepassten rechten Ventrikels mit peripheren Ödemen.

Klinik. Im chronischen kompensierten Stadium, das viele Jahre dauern kann, sind die Patienten beschwerdefrei und genügend leistungsfähig. Bei beginnender Dekompensation treten Belastungsdyspnoe, Stenokardien und Erschöpfung auf, schließlich paroxysmale nächtliche Dyspnoe und Ödeme. Diesen Symptomen kann schnell das terminale Herzversagen folgen.

Diagnostik.
Auskultationsbefund:
- **Protodiastolisches Decrescendogeräusch:** Unmittelbar nach dem 2. Herzton, hochfrequent, mit Punktum maximum im 3. ICR links. In leichten Fällen kurz, in schweren während der ganzen Diastole, in schwersten nur bis zur Mitte der Diastole hörbar. Lautstärke nicht mit dem Schweregrad korrelierend.
- **Systolisches Volumenaustreibungsgeräusch:** An gleicher Stelle infolge relativer Aortenstenose bei dem vergrößerten Schlagvolumen. Leiser oder fehlender Aortenklappenschlusston.
- **Austin-Flint-Geräusch:** Raues, vom Aortenton abgesetztes diastolisches Decrescendogeräusch über der Spitze (ähnlich wie bei Mitralstenose), nur bei schwerer Aorteninsuffizienz durch vorzeitigen partiellen Mitralklappenschluss, den der Rückstrom aus der Aorta verursacht.

Palpationsbefund: Herzspitzenstoß verbreitert und nach links verlagert. Sichtbare Pulsation des Brustkorbs und der Halsschlagadern, Kapillarpuls im Nagelbett. Pulsus celer et altus. Vergrößerung der Blutdruckamplitude bei normalem Mitteldruck.

EKG: Linkslagetyp und Zeichen der Linkshypertrophie (erhöhter Sokolow-Index), zunächst ohne Linksschädigungszeichen (ST-Senkung, biphasisches T in V_3 bis V_6), die auch im Verlauf weniger ausgeprägt sind als bei der Aortenstenose. Im Spätstadium Schenkelblockbilder, nicht selten auch Vorhofflimmern.

Echokardiographie und Doppler (Abb. 1.107): Nachweis der Aorteninsuffizienz mit dem Farbdoppler, der den diastolischen Reflux als mosaikfarbenen Jet im Klappenbereich und unterhalb der Aortenklappe erkennen lässt. Je breiter der Farbjet in der Klappenebene, desto höher der Insuffizienzgrad. Eine semiquantitative Bestimmung des Insuffizienzgrades gelingt mit dem **CW-Doppler:** Durch Messung der maximalen Rückflussgeschwindigkeit, des Geschwindigkeitsslopes und der Druckhalbierungszeit über der Aortenklappe während der Diastole. Je steiler der Slope und je kürzer die Druckhalbierungszeit desto schwerer die Aorteninsuffizienz. Wichtig sind die **Insuffizienzzeichen** des linken Ventrikels im **M-Mode und 2-D-Echo:** endsystolischer Diameter >55 mm, enddiastolischer Diameter >75 mm, eine Verkürzungsfraktion (FS) <25% und eine Ejektionsfraktion <0,5.

Herzkatheter: Präoperativ indiziert, wenn nach echokardiographischer Untersuchung am Schweregrad noch Zweifel bestehen. Man appliziert einen Kontrastmittelbolus in die Aorta ascendens und schätzt das in den Ventrikelbereich abfließende Kontrastmittelvolumen ab. Bei Älteren ist präoperativ die Koronarangiographie angezeigt.

Röntgenaufnahme des Thorax: Linksverbreiterung des Herzens, Einengung des Retrokardialraumes, Elongation der Aorta mit betontem Aortenknopf.

Konservative Therapie.
Indikationen: Bis zu schwerer chronischer AI mit NYHA I, ESDI <25 mm/m^2, EF ≥55%, unauffälligem Belastungstest.

Maßnahmen: Nachlastsenkung, bevorzugt mit ACE-Blockern oder AT_1-Antagonisten. Keine bradykardisierenden Mittel, um die Diastolendauer nicht zu verlängern.

Operative Therapie.
Indikationen: Schwere chronische Aorteninsuffizienz, NYHA II, ESDI >25 mm/m^2, ESD >50 mm, EDD >70 mm, pathologischer Belastungstest (ΔEF <5%), Ektasie der Aorta aszendens ≥55 mm.

Klappenersatz: Durch eine Kunststoff- oder Bioprothese ist bei einem endsystolischen Durchmesser von 50 mm und einer FS <25% indiziert. Schon bei einem endostolischen Durchmesser von 55 mm bleibt die Ventrikeldysfunktion postoperativ vermindert. Die Operationsindikation ist unabhängig davon, ob Beschwerden bestehen oder nicht. Häufig sind die Patienten in der NYHA-Klasse II. Operationsletalität um 3%. Nichtoperierte Patienten haben nach erstmaliger Linksinsuffizienz eine Lebenserwartung von 1–2 Jahren. Postoperativ Dauerantikoagulation, bei Bio-Klappen nur antithrombotische Therapie (100 mg ASS).

1.12.6 Trikuspidalstenose

Definition. Verengung der Trikuspidalklappe mit Rückstau vor dem rechten Ventrikel.

Ätiologie und Pathologie. In den meisten Fällen durch rheumatisches Fieber verursacht, häufig mit einer Mitralstenose kombiniert. Seltene Ursachen sind: Vorhofmyxom, Karzinoidsyndrom, eosinophile Endomyokarditis, Traumen durch Schrittmacherelektroden. Es kommt zur Klappenfibrosierung und Fusion von zwei oder drei Kommissuren.

Pathophysiologie. Kriterium für den Schweregrad der Stenose ist der Druckgradient an der Trikuspidalklappe: <3 mmHg (gering), 3–5 mmHg (mäßig), >5 mmHg (schwer). Die Kontraktionswelle des rechten Vorhofes pflanzt sich in die V. jugularis interna fort und kann die Höhe der Ventrikeldruckkurve erreichen. Der Anstieg des mittleren Vorhofdrucks führt zur Erhöhung des systemischen Venendrucks mit Dilatation der V. jugularis, Leberstauung, Aszites und Beinödemen. Inspiratorisch nimmt der Druckgradient zu, exspiratorisch ab. Das Herzminutenvolumen ist schon in Ruhe herabgesetzt und steigt bei Belastung nicht adäquat an. Bei begleitender Mitralstenose bleiben pulmonale Stauungszeichen aus.

Klinik. In leichten Fällen keine Beschwerden. Bei mittleren und höheren Stenosegraden Müdigkeit, Leistungsabfall, Zeichen der isolierten Rechtsinsuffizienz ohne Lungenstauung.

Diagnostik.
Auskultationsbefund: Oft durch den Befund einer gleichzeitig vorliegenden Mitralstenose überlagert. Öffnungston und diastolisches Einstromgeräusch am unteren linken Sternalrand, letzteres bei Inspiration zunehmend. Punctum maximum der analogen Phänomene der Mitralstenose dagegen über der Spitze und ohne atemabhängige Intensitätsschwankungen.

EKG: Meistens Sinusrhythmus. Hohe P-Zacke mit nach rechts gerichtetem Vektor bei fehlenden Hypertrophiezeichen des rechten Ventrikels.

Echokardiographie mit Doppler: Anlotung im 4- und rechten 2-Kammerblick. Klappensegel verdickt, verkalkt, bewegungseingeschränkt. Rechter Vorhof erweitert. Mit dem CW-Doppler ist der Druckgradient zu bestimmen.

Röntgenaufnahme des Thorax: Vergrößerung des Herzschattens durch Vorwölbung des rechten Herzrandes.

Rechtsherzkatheter: Direkte Bestimmung des Druckgradienten über der Trikuspidalklappe.

Therapie.
Konservativ: Diuretika zur Beseitigung der Ödeme, auch präoperativ.

Operativ: Indiziert bei einem Druckgradienten über 5 mmHg und einer Öffnungsfläche unter 2 cm^2. Primär ist eine Ballonvalvuloplastie indiziert. Bei ungenügendem Effekt kommt die offene Valvuloplastie mit Umwandlung der trikuspidalen in eine funktionell bikuspidale Klappe in Betracht. Das letzte Mittel ist der Klappenersatz, bevorzugt mit einer Bioprothese.

1.12.7 Trikuspidalinsuffizienz

Definition. Schlussunfähigkeit der Trikuspidalklappe mit Rückfluß in den rechten Vorhof.

Ätiologie und Pathologie.
Relative Trikuspidalinsuffizienz: Weitaus häufigste Form. Entsteht durch Erweiterung des Klappenringes bei Dilatation des rechten Ventrikels aus folgenden Ursachen: Mitralklappenfehler, pulmonale Hypertonie und Cor pulmonale, Pulmonalstenose, Infarkt des rechten Ventrikels, Myokarditis, Kardiomyopathie, Thyreotoxikose. Der Klappenapparat bleibt intakt. Reversibilität bei Rückbildung der Rechtsherzdilatation.

Organische Trikuspidalinsuffizienz: Durch rheumatisches Fieber (meistens mit Trikuspidalstenose kombiniert), infektiöse Endokarditis (bevorzugt bei Drogenabhängigen), myxomatöse Degeneration, Karzinoidsyndrom, Endomyokardfibrose, Traumen. Entzündungsprozesse führen zur Verdickung, Verkürzung und Versteifung der Segel ohne signifikante Fusion der Kommissuren.

Pathophysiologie. Systolischer Rückfluss durch die schlussunfähige Trikuspidalklappe in den rechten Vorhof. Zunahme der Pendelblutmenge mit dem Schweregrad der Klappeninsuffizienz und der Höhe des systolischen Drucks im rechten Ventrikel. Bei drucküberlastetem rechten Ventrikel (pulmonale Hypertonie, Pulmonalstenose) deshalb schlechte, bei normalem rechtsventrikulären Druck relativ gute Toleranz der Trikuspidalinsuffizienz. Anstieg des zentralen Venendrucks, Stauung der Halsvenen, Leberstauung, Aszites, Beinödeme.

Klinik. In leichten Fällen kaum Beschwerden. Stauungserscheinungen im großen Kreislauf entsprechend dem Schweregrad: Pulsationen am Hals, Druckgefühl im Oberbauch durch Leberschwellung, Rhythmusstörungen, vor allem Vorhofflimmern. Bei vorbestehender Lungenstauung führt eine relative Trikuspidalinsuffizienz zum Nachlassen der Dyspnoe und der pulmonalen Stauungszeichen, während das Herzminutenvolumen weiter absinkt.

Diagnostik.
Auskultationsbefund: Holosystolisches Regurgitationsgeräusch und 3. Herzton am unteren linken Sternalrand. Intensitätszunahme des Geräusches während der Inspiration, die erst bei starker Dilatation des rechten Ventrikels fehlt (Schlagvolumen nicht mehr steigerungsfähig). Bei leichten Trikuspidalinsuffizienzen

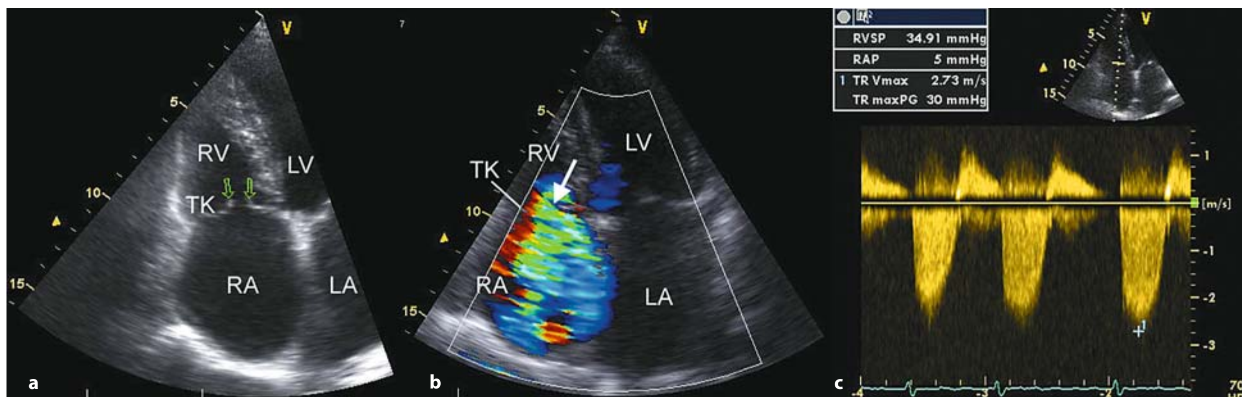


Abb. 1.108. Echokardiographischer 4-Kammerblick einer 67-jährigen Patienten mit höhergradiger Trikuspidalinsuffizienz. **a** Vergrößerter rechter Vorhof (RA) und Schlussunfähigkeit der Trikuspidalklappe (TK), **b** FD-Doppler mit deutlicher transtrikuspidaler Regurgitation in den rechten Vorhof, **c** CW-Doppler mit Bestimmung der maximalen Regurgitationsgeschwindigkeit und Abschätzung des systolischen Pulmonalarteriendrucks (ca. 35 mmHg)

nur inspiratorisches Systolikum, das auf die erste Hälfte der Systole beschränkt bleibt.

Jugularvenenpuls: Ausgeprägte V-Welle (während der Ventrikelkontraktion) unter Verschwinden der systolischen Abwärtsbewegung (x′).

EKG: R′-Zacke in V_1 (inkompletter Rechtsschenkelblock), bei pulmonaler Hypertonie P-pulmonale und Rechtshypertrophie. Häufig Vorhofflimmern.

Echokardiographie mit Doppler (Abb. 1.108): Anlotung im 4- und rechten 2-Kammerblick. Vergrößerung des rechten Vorhofes evtl. auch des rechten Ventrikels. Klappensegel unverändert oder verdickt, evtl. mit Auflagerungen (Endokarditis). Der Farbdoppler zeigt den systolischen Reflux an, dessen Größe aus der Ausdehnung der Jetfläche geschätzt werden kann. Mit dem CW-Doppler lässt sich der maximale systolische Pulmonlarteriendruck abschätzen. Im M-Mode paradoxe Speptumbewegung nach links, Dilatation des rechten Ventrikels und Rechtshypertrophie.

Röntgenaufnahme des Thorax: Im Frontalbild Verbreiterung des rechten Herzrandes durch Vergrößerung des rechten Vorhofes und Erweiterung der Pulmonalbogens. Im Seitenbild Einengung des Retrosternalraumes durch Vergrößerung des rechten Ventrikels.

Herzkatheter: Typische Druckkurve im rechten Vorhof. Systolischer Ventrikeldruck >60 mmHg spricht für relative Klappeninsuffizienz, ein Druck <40 mmHg für eine primäre Klappenläsion. Die rechtsventrikuläre Angiokardiographie lässt den Reflux erkennen. Etwas Kontrastmittel fließt aber am Katheter entlang zurück.

Therapie.
Konservativ: Diuretika gegen Ödeme.

Operativ: Bei relativer Insuffizienz entbehrlich, wenn keine pulmonale Hypertonie vorliegt. Andernfalls Annuloplastie mit Carpentier-Ring. Bei organischer Insuffizienz Rekonstruktion oder Klappenersatz mit Bioprothese. Bei bakterieller Endokarditis gelegentlich Exzision der Klappe (wird gut toleriert), Klappenersatz erst nach Beseitigung der Infektion einige Monaten später.

1.12.8 Erworbene Pulmonalstenose

Ätiologie und Pathologie. Sehr seltene Manifestation des rheumatischen Fiebers, nur in großen Höhen wegen des dort erhöhten Pulmonalarteriendrucks häufiger vorkommend. Viele Fälle wurden bei malignem Karzinoidsyndrom mit Einengung des Klappenringes und Klappenfusion beobachtet. Manchmal werden rechtsventrikulärer Ausflusstrakt und Hauptstamm der A. pulmonalis durch mediastinale Tumoren komprimiert. Die große Mehrzahl der Pulmonalstenosen ist angeboren.

Pathophysiologie. Austreibungswiderstand für den rechten Ventrikel, der zur Hypertrophie und Rechtsherzinsuffizienz führen kann. Die erworbenen Fälle von Pulmonalstenose sind gewöhnlich weniger schwer als die angeborenen.

Klinik. Häufig nur Herzklopfen und Missempfindungen im Brustkorb, da der Druckgradient meistens niedrig ist. Bei Rechtshypertrophie Pulsation im Epigastrium.

Diagnostik.
Auskultationsbefund: Lautes Austreibungsgeräusch im 2. ICR am linken Sternalrand.

EKG: P-pulmonale und Rechtshypertrophiezeichen (rSR′ in V_1).

Echokardiographie mit Doppler: M-Mode und 2-D-Echo: Rechtshypertrophie, auch Dilatation mit paradoxer Septumbewegung. In der parasternalen kurzen Achse verdickte, echodichte Klappensegel. Poststenotische Dilatation der A. pulmonalis. **Farbdoppler:** Turbulenter Stenosefluss. **CW-Doppler:** Erhöhte maximale Flussgeschwindigkeit, Berechnung des Druckgradienten.

Röntgenaufnahme des Thorax: Im Frontalbild Vorspringen des Pulmonalbogens, bei Dekompensation Vorwölbung des rechten Herzrandes infolge Vorhofdilatation. Im Seitenbild Einengung des Retrosternalraumes durch den hypertrophierten rechten Ventrikel.

Herzkatheter: Genaue Messung des Druckgradienten. Darstellung der Ausflussbahn und der Klappe mit Kontrastmittel.

Therapie. Primär Ballonvalvuloplastie (bei Gradient >50 mm Hg). Nur in schweren Fällen Klappenplastik oder Protheseni mplantation. Die Prognose ist bei Kindern besser als bei Erwachsenen.

1.12.9 Erworbene Pulmonalinsuffizienz

Ätiologie und Pathologie.
Sekundäre Insuffizienz: Bei allen Formen der erworbenen pulmonalen Hypertonie durch Erweiterung des Klappenrings.

Primäre Insuffizienz: Durch Klappenläsionen beim rheumatischen Fieber, infektiöser Endokarditis, rheumatoider Arthritis, Karzinoid, Traumen und Marfan-Syndrom.

Pathophysiologie. Bei primärer Klappenläsion Volumenüberlastung des rechten Ventrikels mit Dilatation und exzentrischer Hypertrophie.

Bei primärer pulmonaler Hypertonie besteht eine konzentrische Rechtshypertrophie. Das Regurgitationsvolumen ist gewöhnlich gering. Die Rechtsinsuffizienz resultiert überwiegend aus der erhöhten Druckbelastung.

Klinik. Bei pulmonaler Hypertonie Dyspnoe, Hämoptoe und Zeichen der Rechtsinsuffizienz. Bei primärer Klappeninsuffizienz wenig Beschwerden, in schweren Fällen Brustschmerz und Leistungsschwäche. Verstärkte epigastrische Pulsationen.

Diagnostik.
Auskultationsbefund: Am oberen linken Sternalrand systolisches Volumenaustreibungsgeräusch mit frühem Maximum und kurzes diastolisches Regurgitationsgeräusch.

EKG: Bei vorbestehender pulmonaler Hypertonie Zeichen der Rechtshypertrophie. Bei primärer Klappeninsuffizienz Normalbefund oder inkompletter Rechtsschenkelblock.

Echokardiographie mit Doppler:
- **2-D-Echo und M-Mode:** Rechter Ventrikel dilatiert, evtl. hypertrophiert. Klappenring evtl. dilatiert.
- **Farbdoppler:** Zeigt den Reflux an, die Jetgröße das Ausmaß der Insuffizienz.
- **CW-Doppler:** Darstellung des Insuffizienzjets und semiquantitative Bestimmung des Schweregrades.

Röntgenaufnahme des Thorax: Prominenz des Pulmonalbogens, im Seitenbild Dilatation des rechten Ventrikels.

Herzkatheter: Druckkurve in der A. pulmonalis und im rechten Ventrikel gleichen sich an. Die enddiastolischen Drucke werden identisch.

Therapie.
Konservativ: Diuretika bei Ödemen. Behandlung der Grundkrankheit.

Operativ: Nur in schweren Fällen von primären Klappenläsionen Klappenersatz.

1.13 Angeborene Herzfehler

Klassifizierung der angeborenen Herzfehler im Erwachsenenalter

Azyanotische Vitien mit Links-Rechts-Shunt:
- Vorhofseptumdefekt (ASD) und fehlmündende Lungenvenen
- Atrioventrikularkanal
- Ventrikelseptumdefekt (VSD)
- Ductus Botalli apertus

Azyanotische Vitien ohne Shunt:
- Aortenklappenstenose
- Aortenisthmusstenose
- isolierte Pulmonalstenose

Zyanotische Vitien mit Rechts-Links-Shunt:
- Fallot-Tetralogie
- Ebstein-Anomalie
- Trikuspidalatresie
- gemeinsamer Ventrikel
- Truncus arteriosus communis
- Transposition der großen Arterien

1.13.1 Allgemeines

Definition. Bei der Geburt vorhandene kardiovaskuläre Fehlbildungen, die sich sofort oder später klinisch manifestieren. Vorkommen bei 0,8% aller Lebendgeborenen.

Ätiologie und Pathogenese. Die anatomischen Abnormitäten resultieren aus Störungen der embryonalen Herzentwicklung in den ersten 8 Wochen der Fetalzeit. Gleiche Fehlbildungen können unterschiedliche Ursachen haben. Durch chromosomale Aberrationen und Einzelgendefekte entstehen weniger als 10% der Fälle. Ein-Gen-Mutationen liegen z.B. dem familiären Vorhofseptumdefekt und Ventrikelseptumdefekt zugrunde. Chromosomenanomalien mit multiplen Herzfehlbildungen sind z.B. die Trisomie und das Turner-Syndrom.

Die Mehrzahl der angeborenen Herzfehler ist auf multifaktorielle, vielfach ungeklärte Umwelteinflüsse zurückzuführen, zum Teil im Zusammenwirken mit disponierenden Genen. Gesicherte teratogene Faktoren von seiten der Mutter sind Rötelinfektion, Lupus erythematodes, Alkoholismus und teratogene Medikamente (Lithium, Retinol). Das Risiko für Eltern, nach einem Kind mit angeborenem Herzfehler ein zweites herzkrankes Kind zu bekommen, ist nur 2–10%, so dass von einer neuen Schwangerschaft nicht abgeraten werden muss.

Häufigkeit. Auf 1000 Lebendgeburten ist durchschnittlich mit 8 angeborenen Herzfehlern zu rechnen. In 25% der Fälle liegen zusätzlich extrakardiale Anomalien vor. In diese Angaben sind bikuspidale Aortenklappe und Mitralklappenprolaps nicht einbezogen.

In der Tab. 1.19 ist die Häufigkeitsverteilung aus einer größeren Sammelstatistik wiedergegeben.

Pathophysiologie.
Vitien mit Links-Rechts-Shunt: Querverbindung zwischen großem und kleinem Kreislauf, durch die infolge des höheren Drucks auf der linken und des geringeren Füllungs- bzw. Strömungswiderstandes auf der rechten Seite arterielles Blut im Kurzschluss (Shunt) in den Lungenkreislauf zurückgepumpt wird. Besteht seit der Geburt systemarterieller Druck im Lungenkreislauf, kommt es nicht zur physiologischen Reduktion der pulmonalen arteriellen Widerstände in den ersten Lebensjahren. Die pulmonalen Widerstände bleiben auf der Höhe der systemarteriellen Widerstände stehen. Fällt der pulmonale Widerstand zunächst unter den systemarteriellen Widerstand, dann kann der gesteigerte Lungendurchfluss früher oder später durch Intimaveränderungen an den Lungenarteriolen zur irreversiblen Widerstandserhöhung im kleinen Kreislauf mit pulmonaler Hypertonie und schließlich zur Shuntumkehr mit Zyanose führen (Eisenmenger-Reaktion).

Vitien ohne Shunt: ▶ Kap. 1.12.

Tabelle 1.19. Häufigkeitsverteilung von angeborenen Herzfehlern (n = 2310)

Art des Herzfehlers	Häufigkeit in %
Ventrikelseptumdefekt	30,5
Vorhofseptumdefekt	9,8
Ductus Botalli apertus	9,7
Pulmonalstenose	6,9
Aortenisthmusstenose	6,8
Aortenstenose	6,1
Fallot-Tetralogie	5,8
Komplette Transposition der großen Gefäße	4,2
Persistierender Truncus arteriosus	2,2
Trikuspidalatresie	1,3
Alle übrigen	16,5

Vitien mit Rechts-Links-Shunt: Bei diesen Fehlbildungen gelangt venöses Shuntblut direkt in den großen Kreislauf. Es setzt die arterielle Sauerstoffsättigung herab.

Folgen:
- zentrale Zyanose bei arterieller O_2-Sättigung <85% bzw. einer Konzentration des reduzierten Hb >3 g/dl
- reaktive kompensatorische Polyzythämie mit Thromboembolie- und Blutungsgefahr sowie Einschränkung der Nierenfunktion infolge Herabsetzung des zirkulierenden Plasmavolumens
- Uhrglasnägel- und Trommelschlegelfinger infolge hypoxisch induzierter Zunahme der Kapillaren, des Bindegewebes an den Endphalangen und Ablagerung von Megakaryozyten.
- hypoxisch bedingte Verminderung der Infektresistenz (Akne, von der Haut ausgehende Sepsis, Hirnabszesse).

1.13.2 Vorhofseptumdefekt (ASD)

Definition.
Sinus-venosus-Defekt: Hochsitzend, an der Einmündung der V. cava superior, die über dem Defekt reitet. Meistens kombiniert mit Lungenvenentransposition (Venen aus der rechten Lunge münden in den rechten Vorhof).

Sekundumdefekt: Defekt in Septummitte. Der physiologische Defekt im Septum primum wird nicht durch das Septum secundum geschlossen. Häufigste Form des ASD.

Primumdefekt: Tiefsitzend, AV-klappennah. Oft zusätzliche Spaltbildung am vorderen Mitralklappensegel (partieller AV-Kanal).

Kompletter AV-Kanal: Primumdefekt, der in einen hochsitzenden Ventrikelseptumdefekt übergeht. Dazu Fehlbildung der AV-Klappen (keine Vereinigung von vorderem und hinterem Endokardkissen).

Pathophysiologie. Links-Rechts-Shunt auf Vorhofebene. Volumenbelastung des rechten Herzens und des Lungenkreislaufs. Minutenvolumen des kleinen Kreislaufs bei mittleren Defekten 2- bis 3fach, bei schweren bis 6fach größer als das des großen Kreislaufs. Blutfluss durch den ASD von links nach rechts wegen der größeren Compliance des rechten gegenüber der des linken Ventrikels. Mit zunehmender Rechtshypertrophie Abnahme der rechtsventrikulären Compliance und des Shuntvolumens bis zur Shuntumkehr. Shuntfolgen: Dilatation und Volumenhypertrophie des rechten Vorhofes und Ventrikels, Dilatation des Truncus pulmonalis, der zentralen und peripheren Lungenarterien und der Lungenvenen, Weitstellung der pulmonalen Widerstandsgefäße. Die pulmonale Vasodilatation senkt den Austreibungswiderstand des rechten Ventrikels. Nur geringer Druckanstieg in der Pulmonalarterie und im rechten Ventrikel bei Lungendurchflusserhöhung auf das 3- bis 4fache des Herzminutenvolumens. Doch wird der Spielraum für eine pulmonale Widerstandssenkung bei körperlicher Belastung enger. Vom 3. bis 4. Lebensjahrzehnt an fortschreitende Verminderung der Compliance der Lungengefäße und Rhythmusstörungen (Vorhofflimmem). Bei 15% der Patienten obstruktive Veränderungen der kleinen Lungenarterien und Arteriolen mit Widerstandserhöhung im kleinen Kreislauf, pulmonaler Hypertonie, zusätzlicher Druckhypertrophie des rechten Ventrikels, Shuntumkehr und finaler Rechtsinsuffizienz.

Klinik. **Sekundumdefekte** im Säuglings- und Kindesalter meist asymptomatisch. Im Jugend- und frühen Erwachsenenalter allenfalls Klagen über Müdigkeit und verminderte körperliche Leistungsfähigkeit. Beschwerden können bis ins 6. Lebensjahrzehnt und später ausbleiben. Die meisten Patienten über 40 Jahre sind symptomatisch: Belastungsdyspnoe, Druckgefühl in der Herzgegend, Rhythmusstörungen. Bei sekundärer pulmonaler Hypertonie progrediente Rechtsinsuffizienz mit zentraler Zyanose bei Shuntumkehr. **Primumdefekt** oft früher manifest und schwerer verlaufend. Teils wegen begleitender Mitralinsuffizienz, die den Links-Rechts-Shunt verstärkt, teils durch Reizleitungsstörungen (Läsionen am AV-Knoten und His-Bündel) und durch turbulenten Blutstrom. Die obstruktive Lungengefäßerkrankung setzt früher ein. Beim kompletten AV-Kanal Wachstumsstörungen, respiratorische Infekte und Herzinsuffizienz bereits im Säuglingsalter. Ohne Operation erreichen nur 5% das Erwachsenenalter.

Diagnostik.

Auskultationsbefund: Spindelförmiges systolisches Austreibungsgeräusch am linken Sternalrand mit Punctum maximum im 2. ICR links und fixierte (atemunabhängige) breite Spaltung

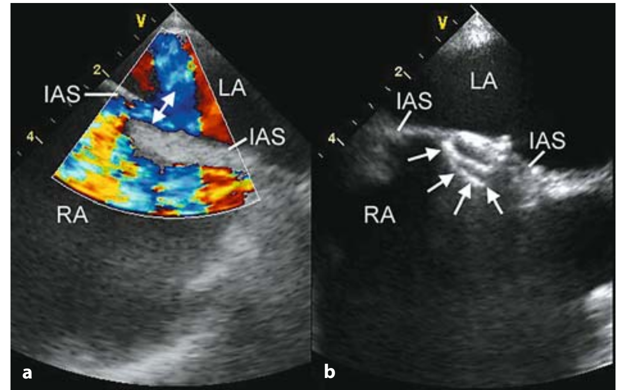


Abb. 1.109. Transösophageale Echokardiographie vor und nach katheterinterventionellem Verschluss eines offenen Foramen ovale. **a** Links-Rechts-Shunt in Ruhe und Shuntumkehr unter Valsava Manöver. **b** Amplatz-Occluder verschließt das Foramen ovale (IAS = Vorhofseptum, Pfeile: Occluder)

des 2. Herztones im Pulmonalareal (wegen Verspätung des Pulmonalklappenschlusses). Bei großem Shuntvolumen diastolisches trikuspidales Strömungsgeräusch am linken unteren Sternalrand. Bei Primumdefekt mit Mitralinsuffizienz zusätzlich holosystolisches Spitzengeräusch durch die Mitralinsuffizienz. **Palpationsbefund:** Hebende Pulsation des rechten Ventrikels in der mittleren und unteren linken Parasternalregion und im Epigastrium.

EKG: Beim Sekundumdefekt Steil- oder Rechtslagetyp mit inkomplettem Rechtsschenkelblock (rSR′ in V_3R) und Zeichen der Rechtshypertrophie. Beim Primumdefekt häufig AV-Block 1. Grades, fast immer überdrehter Linkslagetyp (linksanteriorer Hemiblock), dazu inkompletter Rechtsschenkelblock und Rechtshypertrophiezeichen, letztere bei Eisenmenger-Syndrom am ausgeprägtesten. Bei beiden Formen oft Vorhofflattern und Vorhofflimmern.

Echokardiographie und Doppler: M-Mode: Vergrößerung des rechten Ventrikels mit paradoxer systolischer Septumbewegung (nach anterior). **2-D-Echo:** Dilatation des rechten Ventrikels und der A. pulmonalis. Direkte Erkennung des ASD von subkostal. Auswascheffekt im Kontrastecho. Sehr gute Erfassung des ASD mit der transösophagealen Farbdoppler-Echokardiographie (Abb. 1.109).

Röntgenaufnahme des Thorax: Nach beiden Seiten verbreitertes Herz mit verstrichener Herztaille, Prominenz des Pulmonalbogens und Erweiterung der zentralen und peripheren Lungenarterien ohne Vergrößerung des linken Vorhofs und linken Ventrikels. Im Seitenbild kann der rechte Ventrikel links randbildend werden und engt den Retrosternalraum ein. Bei sekundärer Obstruktion der Lungengefäße verschwindet die verstärkte Lun-

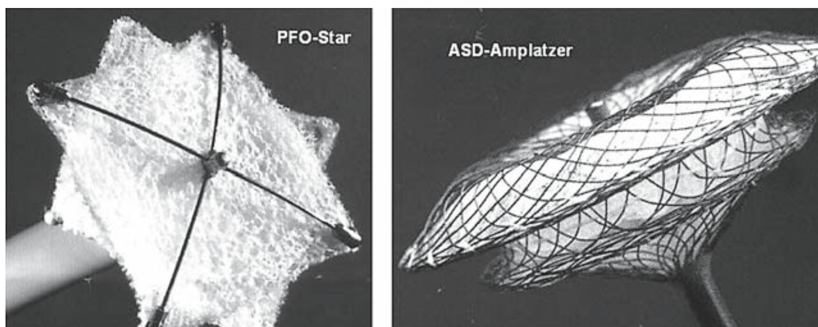


Abb. 1.110. Devices für den katheterinterventionellen Verschluss eines offenen Foramen ovale/ASD

gengefäßzeichnung bei zunehmender Erweiterung der Pulmonalarterie und ihrer Hauptstämme.

Rechtsherzkatheter: Weitgehend ersetzt durch die Echokardiographie. Noch indiziert bei Assoziation mit pulmonaler Gefäßerkrankung.

Therapie. Bei nicht zu großen Sekundumdefekten und offenem Foramen ovale gelingt der Verschluss mit beidseitigen Schirmen oder Schalen, die mittels transkutanem Katheter appliziert werden (Abb. 1.110).

Der operative Verschluss des Defektes erfolgt durch Naht oder Patch aus Perikard oder prothetischem Material unter extrakorporaler Zirkulation. Indikation bei jedem ASD mit signifikantem Links-Rechts-Shunt (Relation der Flussraten über 1,5:1,0). Operationszeitpunkt optimal zwischen 3. und 6. Lebensjahr, im Allgemeinen bei Stellung der Diagnose, auch jenseits des 45. Lebensjahres. Die Operation ist nicht mehr indiziert bei schwerer pulmonaler Hypertonie mit nur noch geringem Shuntvolumen.

Lutembacher-Syndrom

Seltene Kombination eines Vorhofseptumdefektes mit einer Mitralstenose, die fast immer rheumatischen Ursprungs ist. Häufiger bei Erwachsenen als bei Kindern. Die Mitralstenose verstärkt den Links-Rechts-Shunt, so dass die Patienten frühzeitig symptomatisch werden (Dyspnoe, Schwäche, Herzklopfen). Andererseits bewirkt der ASD eine Druckentlastung des linken Vorhofs und der Lungenvenen (geringere Lungenstauung, kein Lungenödem). Zusätzlich hört man einen lauten 1. Herzton und einen Mitralöffnungston über der Spitze: hoher Druck. Diagnose der Mitralstenose mittels Echokardiographie.

1.13.3 Ventrikelseptumdefekt (VSD)

Lokalisation häufiger im membranösen als im muskulären Teil des Septums. Defektgröße nach Durchmessern:
- klein: bis 0,5 cm, vollständig drucktrennend
- mittelgroß: 0,5–1,5 cm, unvollständig drucktrennend
- groß: 1,5–3,0 cm, mit vollständigem Druckangleich.

Spontanverschlussrate bis zum Alter von 3 Jahren etwa 40% (überwiegend der kleinen und mittelgroßen Defekte, von den großen nur 7%). Einige Verschlüsse erst nach 10 Jahren.

Pathophysiologie.
Allgemeine Hämodynamik: Links-Rechts-Shunt auf Kammerebene mit Volumenbelastung von rechtem Ventrikel, Lungenarterien, Lungenvenen, linkem Vorhof und linkem Ventrikel. Bei sekundärer Widerstandserhöhung im Lungenkreislauf Druckbelastung des rechten Ventrikels und des rechten Vorhofes.

Drucktrennender VSD (Typ Roger): Hämodynamisch unbedeutender Links-Rechts-Shunt (maximal 3 l/min). Drücke im Lungenkreislauf bei gleichzeitiger Abnahme des Lungengefäßwiderstandes normal.

Unvollständig drucktrennender VSD: Shunt-Volumen von hämodynamischer Relevanz ab einer Relation der Minutenvolumina des kleinen und großen Kreislaufs von 2:1. Erreicht werden Relationen bis 4:1. Mäßige Drucksteigerung im rechten Ventrikel und in der Pulmonalarterie. In einigen Fällen sekundäre pulmonale Widerstandszunahme mit entsprechender Verkleinerung des Links-Rechts-Shunts und Druckhypertrophie des rechten Ventrikels. Selten Shuntumkehr.

Großer VSD mit Druckangleich: Beide Ventrikel arbeiten wie eine einzelne Pumpe mit zwei Ausgängen. Das Shuntvolumen hängt von der Relation der peripheren Widerstände im kleinen und großen Kreislauf ab. Postnatal ist der pulmonale Widerstand noch relativ groß, der Shunt relativ klein. Mit der physiologischen Abnahme des pulmonalen Widerstands in den ersten Lebensmonaten nimmt der Links-Rechts-Shunt zu. Der Druck im rechten Ventrikel und in der A. pulmonalis steigt im ersten Lebensjahr durch adaptative Kontraktion der Lungenarteriolen, die von langsam progredienten obstruktiven Gefäßveränderungen abgelöst wird. Säuglinge mit ungenügender pulmonaler Vasokonstriktion werden im ersten Lebensjahr zunehmend rechtsinsuffizient. Bei den anderen nimmt der Shunt unter klinischer Besserung nach dem ersten Lebensjahr ab. Im Verlauf schreitet die Obstruktion der Lungengefäße unter Verkleinerung des Links-

Rechts-Shunts fort. Aus einer zunächst überwiegend hämodynamischen wird eine pulmonale Widerstandshypertonie, wobei der rechtsventrikuläre Druck auf der Höhe des linksventrikulären bleibt. Bis zum Shuntausgleich im späten Kindes- oder Jugendalter wird der große VSD zunehmend besser toleriert. Danach kommt es durch Shuntumkehr zur Verschlimmerung mit zentraler Zyanose und Polyglobulie (Eisenmenger Komplex).

Komplikationen. Infektiöse Endokarditis (4% der Erwachsenen mit VSD aller Größen), Aorteninsuffizienz durch Prolaps eines Klappensegels in den VSD (ab 5. Lebensjahr, 6% der Fälle), infundibuläre Pulmonalstenose (im Säuglings- und frühen Kindesalter bei großem Shunt in 8–15% der Fälle).

Klinik. Normale Entwicklung und Leistungsfähigkeit bei drucktrennendem VSD. Bei unvollständig drucktrennendem VSD mit größerem Shunt kann die Entwicklung gestört sein, die Leistungsbreite eingeschränkt. Bei großem VSD mit Druckangleich gehemmte körperliche Entwicklung, Leistungsminderung, Dyspnoe, Lungeninfekte, in manchen Fällen letale Herzinsuffizienz im ersten Lebensjahr. Danach zunehmende Stabilisierung. Auch ohne Operation trotz Shuntumkehr erreichen viele Patienten mit großem VSD ein mittleres Lebensalter. Finale Komplikationen: infektiöse Endokarditis, Rechtsinsuffizienz, Ruptur der Pulmonalarterie, Thromboembolie bei Polyglobulie.

Diagnostik.

Auskultationsbefund: Lautes, bandförmiges holosystolisches Geräusch mit tastbarem Schwirren am linken unteren Sternalrand (3.–5. ICR). Bei Defekten im muskulären Septum oft holosystolisches Decrescendogeräusch oder Spindelform des Geräusches. Spindelform auch bei sehr kleinem VSD. Abnahme der Lautstärke mit Verminderung des Links-Rechts-Shunts. Kein Geräusch mehr nach Shuntumkehr. Bei großem Links-Rechts-Shunt apikales tieffrequentes diastolisches Mitralströmunsgeräusch.

Palpationsbefund: Herzspitzenstoß und präkordiale Pulsation bei großen Shunts verstärkt.

EKG: Unauffällig bei VSD mit hämodynamisch nicht signifikantem Links-Rechts-Shunt und normalem Pulmonalarteriendruck. Bei unvollständig drucktrennendem VSD mit signifikantem Shunt linksventrikuläre Volumenhypertrophie (hohes R in aVL, I, V_5 und V_6 mit deutlichem Q in diesen Ableitungen). Bei großem VSD mit Druckausgleich Zeichen der Rechtshypertrophie oder biventrikulären Hypertrophie. Ausgeprägte Rechtshypertrophie bei Eisenmenger-Komplex.

Echokardiographie und Doppler: 2-D-Echo: Nur große Defekte direkt sichtbar, die anderen im Kontrastecho. Bei Links-Rechts-Shunt Auswaschphänomen, bei Rechts-Links-Shunt Kontrastmittelübertritt in den linken Ventrikel. Shuntnachweis mit dem Farbdoppler und PW-Doppler, Druckgradientmessung mit dem CW-Doppler. Beide Vorhöfe und Kammern sind bei kleinen und großen Defekten zunächst normal groß. Später dilatieren linker Vorhof und linker Ventrikel.

Röntgenaufnahme des Thorax: Bei kleinen Defekten normale Form und Größe des Herzens. Bei mittleren Defekten Dilatation und Pulsation des Pulmonalbogens und der zentralen Lungenarterien, vermehrte Lungengefäßzeichnung. Bei Defekten mit großem Links-Rechts-Shunt schmale Aorta, Vergrößerung des linken Ventrikels und linken Vorhofes, Dilatation und Pulsation des Pulmonalstammes, der zentralen und peripheren Lungenarterien. Bei großem VSD mit Shuntumkehr starke Erweiterung der zentralen Lungenarterien unter Reduzierung der peripheren Lungengefäßzeichnung.

Herzkatheter und Angiokardiographie: Shuntnachweis durch Erfassung eines O_2-Sättigungssprunges zwischen rechtem Vorhof und rechtem Ventrikel. Dazu muss das Shuntvolumen mindestens 20% des Minutenvolumens im großen Kreislauf betragen. Quantitative Bestimmung des Shunts nach dem Fick'schen Prinzip (wie beim ASD, s.oben). Bestimmung des systolischen Druckgradienten zwischen linkem und rechtem Ventrikel zur Erfassung von Drucktrennung und Druckangleich. Dazu werden systolischer Pulmonalarteriendruck und arterieller Blutdruck simultan gemessen. Erfassung der pulmonalen Hypertonie. Bestimmung des pulmonalen Gefäßwiderstandes. Direkter Nachweis auch der kleinen Defekte mit Kontrastmittelinjektion in den linken bzw. rechten Ventrikel.

Therapie.

Operativer Defektverschluss: Keine Indikation bei Kindern und Erwachsenen mit normalem Pulmonalarteriendruck und einer Minutenvolumenrelation zwischen kleinem und großem Kreislauf von 1,5:1. Größere Defekte müssen verschlossen werden, bevor der pulmonale Gefäßwiderstand irreversibel steigt. Er sollte höchstens ein Drittel des Widerstandes im großen Kreislauf betragen. Große Defekte mit Druckangleich werden schon im ersten Lebensjahr operiert, die anderen kurz vor dem Schulalter. Ein Eisenmenger-Komplex bei Erwachsenen ist nicht operabel, allenfalls durch Herz-Lungen-Transplantation oder Defektverschluss und einseitiger Lungentransplantation.

Komplikationen der Operation: Totaler AV-Block bei 1%, bifaszikulärer Block bei 10–25%, vermindertes Minutenvolumen unter Belastung als Folge der Ventrikulotomie in manchen Fällen. Operationsmortalität 1–9%.

Konservative Therapie: Endokarditisprophylaxe in allen nicht operierten Fällen. Behandlung der Herzinsuffizienz in inoperablen Fällen.

1.13.4 Ductus Botalli apertus

Pathoanatomie. Persistenz der fetalen Gefäßverbindung zwischen Pulmonalarterienstamm und Aorta, dicht unterhalb vom Abgang der linken A. subclavia. Länge des Duktus 2–4 cm. Weite 1–1,5 cm. Verschließt sich normalerweise sofort nach der Geburt. Je nach dem Obliterationsgrad kann ein enger, mittelgroßer und großer Duktus bestehen bleiben.

Pathophysiologie. Links-Rechts-Shunt von der Aorta in die Pulmonalarterie und damit in den Lungenkreislauf. Enger Duktus hämodynamisch unbedeutend. Mittelgroßer Duktus bedeutet Volumenbelastung von Lungenarterien, Lungenvenen, linkem Vorhof, linkem Ventrikel und Aortenbogen, mit der Tendenz zur sekundären pulmonalen Widerstandshypertonie. Großer Duktus verursacht großen Shunt mit Druckangleich und eine pulmonale Hypertonie, der früher oder später eine irreversible pulmonale Widerstandserhöhung mit Shuntumkehr und Eisenmenger-Reaktion folgt.

Durch den Abfluss aus der Aorta in das Niederdruckgebiet des Lungenkreislaufs wird die Windkesselfunktion der Aorta gestört (wie bei der Aorteninsuffizienz). Es resultiert eine große Blutdruckamplitude mit herabgesetztem diastolischem Druck. In allen Fällen besteht die Gefahr der bakteriellen Endarteriitis an der Einmündung des Duktus in die Pulmonalarterie.

Klinik. Bei kleinem Duktus keine kardiovaskulären Funktionsstörungen, aber Risiko der Endarteriitis bzw. Endokarditis. Bei mittelgroßem Duktus je nach Volumenbelastung Einschränkung der Leistungsfähigkeit, Belastungsdyspnoe, Herzklopfen, Rhythmusstörungen, auch Übergang in sekundäre pulmonale Widerstandshypertonie ist möglich. Beim seltenen großen Duktus manchmal schon postnatal Linksinsuffizienz. Im weiteren Verlauf hängt die Shuntgröße von der Entwicklung des pulmonalen Gefäßwiderstandes ab. Durch entsprechende Shuntverkleinerung können die Patienten vorübergehend asymptomatisch werden, ehe es nach Shuntumkehr zur typischen Zyanose in der unteren Körperhälfte und zur Rechtsinsuffizienz kommt, manchmal schon im Kindesalter.

Diagnostik.

Auskultationsbefund: Lautes, kontinuierliches Geräusch (systolisch-diastolisch), das nach dem 1. Herzton beginnt, Spindelform hat und in Höhe des 2. Herztones seine maximale Lautstärke (»Maschinengeräusch«) erreicht. Lokalisiert im 2. ICR links parasternal oder unterhalb der linken Klavikula. Bei Shuntumkehr fehlt dieses Geräusch. Bei großem Shuntvolumen Mitralströmungsgeräusch über der Spitze.

Palpationsbefund: Verbreiterter Spitzenstoß, pulsierende Halsgefäße, Pulsus celer et altus und große Blutdruckamplitude.

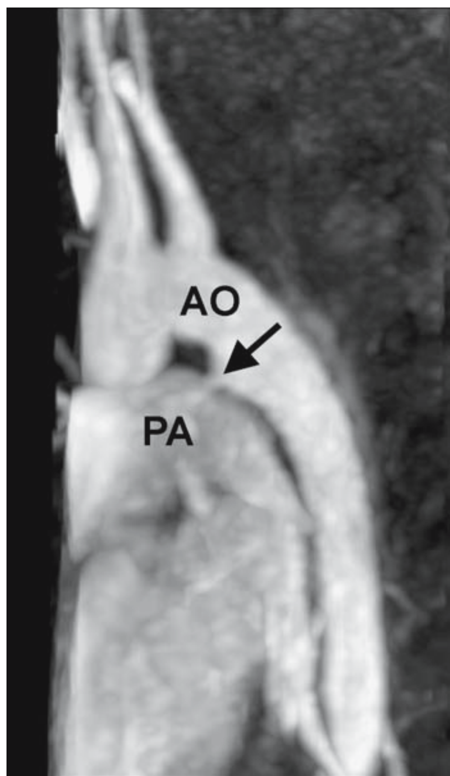


Abb. 1.111. MRT (nach KM-Gabe) eines offenen Ductus arteriosus Botalli (AO = Aorta, PA = Pulmonalarterie)

EKG: Linkshypertrophie bei entsprechender Volumenbelastung. Mit zunehmendem pulmonalen Widerstand Zeichen der Rechtshypertrophie.

Echokardiographie und Doppler: Keine direkte Darstellung im 2-D-Echo. Im suprasternalen Fenster Nachweis eines turbulenten Flusses zwischen Aorta descendens und linker Pulmonalarterie.

Röntgenaufnahme des Thorax: Nur bei größerem Shunt entsprechende Vergrößerung des linken Vorhofes und Ventrikels sowie Prominenz des Aorten- und Pulmonalbogens. Lungengefäßzeichnung verstärkt, bei pulmonaler Hypertonie vermindert.
MRT (mit Kontrastmittel): Schonende sichere Nachweismöglichkeit (Abb. 1.111).

Herzkatheteruntersuchung: Indirekter Shuntnachweis durch sprunghafte Zunahme der O_2-Sättigung in der Pulmonalarterie (nicht bei geringem Shunt). Direkter Shuntnachweis durch Kontrastmittelinjektion in die Aorta bzw. in die Pulmonalarterie.

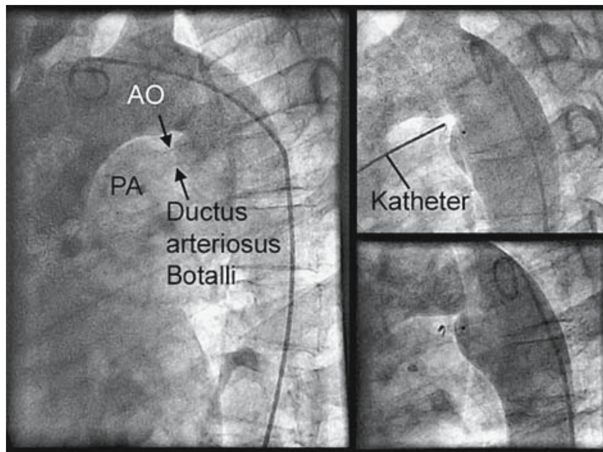


Abb. 1.112. 40-jährige Patientin mit bekanntem persistierenden Ductus arteriosus Botalli. Interventioneller Verschluss mit einem Occluder bei zunehmender Dilatation des linken Ventrikels.

Therapie.
Katheterverfahren: Als primäre Behandlungsmethode hat sich der schonende Verschluss per Katheter mit Schirmen oder Spiralen etabliert (Abb. 1.112).

Operation: Der klassische Eingriff ist die Durchtrennung des Duktus zwischen zwei Klemmen. Die Stümpfe werden vernäht. Bei minimal invasivem Vorgehen wird der Duktus mit einem Metallclip verschlossen. **Zweck des Duktusverschlusses:** Verbesserung der Hämodynamik, Verhütung der irreversiblen Widerstandserhöhung im Lungenkreislauf und Endokarditisprophylaxe. Indikation im Erwachsenenalter in allen Fällen mit hörbarem Shuntgeräusch. Patienten mit kleinem stummen offenen Duktus und solche mit Eisenmenger-Reaktion werden nicht operiert. In den meisten Fällen mit mittelgroßem und großem Duktus erfolgt die Operation schon im Säuglings- bzw. Kindesalter. Bei Frühgeburten schließt man den häufig offenen Ductus Botalli mit intravenös appliziertem Prostaglandin.

1.13.5 Kongenitale Aortenstenose

Darstellung bei den erworbenen Herzklappenfehlern (▶ Kap. 1.12).

1.13.6 Aortenisthmusstenose (Koarktation der Aorta)

Pathoanatomie.
Juxtaduktale Koarktation: Stenose der Aorta im Einmündungsbereich des Ductus Botalli bzw. in Höhe des Lig. arteriosum durch eine Verdickung und Einstülpung der posterolateralen Aortenwand. In der Fetalzeit verhält sich diese Vorwölbung in das Lumen wie eine Bifurkation, die den kleineren Teil des Blutes aus dem Duktus in die aszendierende, den größeren Teil in die deszendierende Aorta leitet. Die Stenose wird erst wirksam, wenn das aortale Ende des Duktus postnatal obliteriert. Das geschieht um so früher, je größer die Einstülpung ist und je schneller der Duktus obliteriert. Nach der Geburt bilden sich folgende Kollateralkreisläufe aus:
- A. subclavia → A. thoracica interna → Aa. intercostales → Aorta unterhalb der Stenose.
- A. subclavia → A. thoracica interna → A. epigastrica superficialis → A. iliaca.

Hypoplasie des Aortenisthmus: Stenosierung durch einen unterentwickelten Isthmus (Aortensegment zwischen linker A. subclavia und Ductus Botalli) mit meistens offen bleibendem Duktus (infantile Form der Koarktation). In fast allen Fällen weitere Fehlbildungen: großer VSD, Endokardkissendefekte, komplette oder inkomplette Transposition der großen Arterien. Die untere Körperhälfte erhält Blut aus dem Ductus Botalli (Rechts-Links-Shunt).

Pathophysiologie. An der Stenose entsteht ein Druckgradient mit Hypertonie in der oberen und Hypotonie in der unteren Körperhälfte. In der Pathogenese des Hochdrucks spielt das Renin-Angiotensin-System die wichtigste Rolle. Hochdruckfolgen: Linkshypertrophie, Hirnblutungen, sekundäre Arteriosklerose der Hirn- und Koronargefäße.

Klinik. Wenn die Stenose erst im Laufe von 6–9 Monaten einen höheren Grad erreicht, können sich ein ausreichender Kollateralkreislauf und eine kompensatorische Linkshypertrophie entwickeln. Der Kreislauf kann dann bis ins Erwachsenenalter kompensiert bleiben. Zahlreiche Fälle bleiben mangels Symptomen Jahre und Jahrzehnte unentdeckt. Häufigste Fehldiagnose juvenile Hypertonie.

! Das Fehlen der Fußpulse führt zur Diagnose.

Im fortgeschrittenen Stadium: Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Nasenbluten, Schulterschmerzen, kalte Füße, Parästhesien in den Beinen.

Komplikationen: Aortenaneurysma mit Ruptur, bakterielle Endokarditis (distal der Stenose und an der Aortenklappe).

Diagnostik.
Auskultationsbefund: Spätsystolisches, oft über den 2. Herzton hinausreichendes Geräusch zwischen linkem Schulterblatt und Wirbelsäule, sowie im 4.–5. ICR links parasternal. Dazu kontinuierliches Geräusch über den hinteren Interkostalräumen (Kollateralgefäße).

Palpationsbefund: Fehlender oder abgeschwächter Femoralispuls bei kräftigem Radialispuls. Verbreiterter Spitzenstoß. Tastbare und sichtbare Pulsation erweiterter Interkostalarterien.

EKG: Alle Übergänge vom Normalbefund zur Linkshypertrophie.

Echokardiographie und Doppler: Im suprasternalen Fenster Stenosenachweis mit dem Farbdoppler. Bestimmung des Druckgradienten mit dem CW-Doppler. Im M-Mode Linkshypertrophie.

Röntgenaufnahme des Thorax: Fehlen oder atypische Form des Aortenknopfes, Rippenusuren durch Kollateralgefäße. Normale Herzgröße oder Linksverbreiterung. Im Seitenbild ist die Einschnürung der Aorta im Stenosebereich manchmal sichtbar.

MRT (nach KM-Gabe): Zur präoperativen Lokalisation der Stenose und zur Bestimmung ihrer Längenausdehnung. Bevorzugt wird heute die Darstellung mittels MR-Angiographie (◘ Abb. 1.10).

Therapie.
Ballondilatation: Bei geeigneter Morphologie als primärer Eingriff möglich. In der Regel wird auch ein Stent appliziert (◘ Abb. 1.11). An Spätkomplikation können sich allerdings Restenosen und Aneurysmen entwickeln.

Operation: Klassische Methode ist die Resektion mit anschließender End-zu-End-Anastomose, evtl. unter Zuhilfenahme einer Gefäßprothese.

Operationszeitpunkt: Bei asymptomatischen Kindern im 4.–6. Lebensjahr, sonst nach Stellung der Diagnose. Mittlere Lebenserwartung ohne Operation 43 Jahre. Operationsmortalität unter 5%. Häufige paradoxe hypertensive Reaktion in den ersten postoperativen Tagen durch starke Angiotensinfreisetzung. Zu beherrschen mit Captopril oder Enalapril.

1.13.7 Kongenitale Pulmonalstenose

Pathoanatomie. Pulmonalstenosen sind von seltenen Ausnahmen abgesehen kongenitalen Ursprungs.

Nach dem Sitz unterscheidet man folgende Formen: Valvuläre Pulmonalstenose: Häufigste Ursache der isolierten Obstruktion der rechtsventrikulären Ausflussbahn. Entsteht durch Verlötung der Pulmonaltaschenklappen in der Mitte oder gegen Ende der embryonalen Entwicklung. Alle Schweregrade bis zur Pulmonalatresie.

Infundibuläre Pulmonalstenose: Als isolierte Anomalie sehr selten, entsteht durch abnormes ringförmiges Muskelbündel in der Ausflussbahn.

Supravalvuläre Pulmonalarterienstenose: Lokalisiert im Truncus, im Bereich der Bifurkation und an multiplen Stellen der Peripherie. Auch kombinierte zentrale und periphere Stenosen kommen vor, häufig bei Rötelembryopathie mit anderen kardiovaskulären Fehlbildungen.

Pathophysiologie. Austreibungswiderstand für den rechten Ventrikel mit Druckbelastung, die zur Hypertrophie führt. Den Schweregrad bestimmt der Druckgradient über der Pulmonalklappe: leicht: bis 40 mmHg, mittelgradig: 50–60 mmHg, schwer: >60 mmHg.

Klinik. Leichte Stenosen sind asymptomatisch, bedingen aber ein erhöhtes Endokarditisrisiko. Mittelgradige Stenosen schränken die Leistungsfähigkeit ein. Bei schweren Stenosen Belastungsdyspnoe, anginaähnliche Brustschmerzen, Synkopen, Zeichen der Rechtsinsuffizienz.

Diagnostik.
Auskultationsbefund: Lautes systolisches Austreibungsgeräusch im 2. ICR links parasternal, inspiratorisch lauter werdend. Pulmonaler Ejektionsklick nur bei valvulärer Stenose. Spaltung des 2. Herztones mit leisem P_2, 4. Herzton am unteren linken Sternalrand.

Palpationsbefund: Pulsation am linken unteren Sternalrand und im Epigastrium infolge Rechtshypertrophie. Tastbares Schwirren am mittleren oder oberen linken Sternalrand.

EKG: Bei schwerer Stenose Zeichen der Rechtshypertrophie und Rechtsschädigung. Deutliches P-dextrokardiale.

Echokardiographie und Doppler:
- **2-D-Echo:** Hypertrophierter, oft dilatierter rechter Ventrikel, Darstellung der Stenose im subkostalen Fenster.
- **Farb-Doppler:** Mosaikbild über der Pulmonalklappe.
- **CW-Doppler:** Stenosejet, Berechnung des Druckgradienten.

Röntgenaufnahme des Thorax: Normale Herzgröße. Poststenotische Dilatation des Pulmonalbogens bei herabgesetzter Lungengefäßzeichnung (helle Lungenfelder).

Rechtsherzkatheter: Zur Diagnose des Schweregrades indiziert. Druckmessung im rechten Ventrikel und in der Pulmonalarterie. Erfassung einer Rechtsinsuffizienz, die zur Erhöhung des enddiastolischen Ventrikeldrucks führt.

Angiokardiographie: Präoperative Darstellung. Ausschluss zusätzlicher Fehlbildungen. Darstellung infundibulärer Stenosen.

Therapie. Bei mittelgradigen und schweren Stenosen wird der perkutanen transluminalen Ballondilatation in jedem Lebensalter der Vorzug gegeben. Alterativ kommt die offene Kommissurotomie ohne Herz-Lungen-Maschine in Betracht (sehr niedriges Risiko). Infundibulumstenosen werden mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine reseziert.

1.13.8 Morbus Fallot

Pathoanatomie. Als Fallot-Tetralogie bezeichnet, hat diese Fehlbildung 4 anatomische Merkmale:
1. Pulmonalstenose: Meistens infundibulär, bei 25% zusätzlich valvulär. Die schwach durchströmte Pulmonalarterie kann sekundär unterentwickelt sein. In seltenen Fällen besteht eine Atresie.
2. Großer Ventrikelseptumdefekt mit Druckangleich.
3. Reitende Aorta: liegt über dem Septumdefekt.
4. Hypertrophie des rechten Ventrikels.

Pathophysiologie. Funktionell liegt die Kombination eines großen, druckangleichenden VSD mit einer Obstruktion der rechtsventrikulären Ausflussbahn vor. Wenn der rechtsventrikuläre Austreibungswiderstand größer ist als der periphere Widerstand im großen Kreislauf, resultiert ein Rechts-Links-Shunt (zyanotische Form), im umgekehrten Fall ein Links-Rechts-Shunt (azyanotische Form).

Zyanotische Form (klassischer Morbus Fallot): Verminderte Lungenperfusion und Rechts-Links-Shunt bewirken eine schwere Hypoxämie (arterielle-O_2-Sättigung kann auf 50% sinken) mit lebensbedrohlichen hypoxischen Zuständen (durch Spasmen des Infundibulums), Zyanose, Trommelschlegelfingern und sekundärer Polyglobulie. Eine Erhöhung des peripheren Widerstandes (Hockerstellung) und eine Verminderung der Kontraktilität des Infundibulums (Sedativa, β-Rezeptorenblocker) leiten vermehrt Blut in den Lungenkreislauf und vermindern Hypoxämie und Zyanose.

Azyanotische Form (Links-Rechts-Shunt): Entspricht der Situation beim großen VSD mit Druckangleich, doch bleibt wegen der Pulmonalstenose ein wesentlicher Anstieg des Pulmonalarteriendrucks aus. Dennoch kann es im Verlauf durch Zunahme der infundibulären Pulmonalstenose zur Shuntumkehr kommen.

Klinik. Zyanose bei Geburt oder im Verlauf des ersten Lebensjahres überwiegt. Anfälle von intensiver Verstärkung der Zyanose zwischen dem 2. und 9. Monat, später seltener. Im Anfall Hyperpnoe, Bewusstseinstrübung, auch Synkopen und Konvulsionen, bisweilen Exitus. Je nach Schweregrad der Pulmonalstenose alle Übergänge von starker bis geringer Leistungsbeschränkung.

Komplikationen: infektiöse Endokarditis, paradoxe Embolien (aus Venenthrombosen in den großen Kreislauf), Hirnabszesse, Thrombosen infolge Polyglobulie. Selten Rechtsherzinsuffizienz, da der rechte Ventrikel durch den VSD drainiert wird.

Im Erwachsenenalter präsentieren sich fast nur noch Patienten mit operierter Tetralogie. Bis zu 25% der Patienten haben Restenosen mit erheblich erhöhten rechtsventrikulären Drücken, einige auch einen residualen VSD. Fast immer besteht ein Rechtsschenkelblock und oft eine ventrikuläre Extrasystolie. In symptomatischen Fällen ist eine Reoperation indiziert.

Diagnostik.

Auskultationsbefund: Lautes, spindelförmiges systolisches Austreibungsgeräusch durch die infundibuläre Pulmonalstenose in der Mitte des linken Sternalrandes, tiefer lokalisiert und um ein bis zwei Grade leiser als bei valvulärer Pulmonalstenose. Bei azyanotischer Form mit Links-Rechts-Shunt zusätzliches Holosystolikum des VSD links parasternal.

EKG: Ausgeprägter Rechtslagetyp und Zeichen der Rechtshypertrophie.

Echokardiographie: 2-D-Echo: Fehlende Kontinuität der anteponierten Aortenvorderwand mit dem interventrikulären Septum. Nachweis der infundibulären und valvulären Pulmonalstenose.

Röntgenaufnahme des Thorax: Wenig vergrößertes Herz mit ausgeprägter Taille wegen des kleinen Pulmonalkonus. Angedeutete Schuhform, da sich die vergrößerte rechte Kammer an der Bildung der Herzspitze beteiligt und die linke Kammer nach dorsal drängt. Bei der azyanotischen Form Prominenz des Pulmonalbogens und Hypervaskularisation der Lunge.

Herzkatheter: Nachweis des druckangleichenden VSD. Bestimmung des Druckgradienten an der Pulmonalklappe und des pulmonalen Blutflusses.

Angiokardiographie: Ermöglicht die Sicherung der Diagnose durch Darstellung der infundibulären und valvulären Pulmonalstenose, des VSD und einer evtl. vorliegenden Hypoplasie der Pulmonalarterie.

Magnetresonanztomographie: Liefert eine umfassende Diagnose und hat die Angiokardiographie weitgehend verdrängt.

Therapie.

Totale operative Korrektur: Verschluss des VSD mit Kunststoffpatch, Ausräumung der hypertrophierten Infundibulummuskulatur, ggf. Valvulotomie der Pulmonalklappe. Bei engem Infundibulum Erweiterungsplastik mit Kunstoffpatch. Bei Hypoplasie des Ausflusstraktes und der Pulmonalarterie Implantation eines Conduits (Gefäßprothese mit Klappe) zwischen rechtem Ventrikel und distaler Pulmonalarterie.

Operationszeitpunkt: Schon im Säuglingsalter bzw. bei Stellung der Diagnose, möglichst vor dem 5. Lebensjahr.

Palliative Operation: Bei zu kleinen Pulmonalarterienästen droht nach VSD-Verschluss eine akute Rechtsinsuffizienz. Deshalb zunächst Blalock-Taussig-Anastomose zwischen A. subclavia und gleichseitigem Pulmonalarterienast mit einer Gefäßprothese. Totalkorrektur nach ausreichendem Wachstum der Pulmonalarterienäste.

Prognose. Unter etwa 1000 publizierten Fällen war das funktionelle Ergebnis 10 Jahre nach der Totalkorrektur in 90–95% der Fälle gut. Nach 30 Jahren überlebten in einem kleineren Patientenkollektiv 86%.

1.13.9 Ebstein-Anomalie

Pathoanatomie. Ventrikelwärts verlagerte, fehlgebildete und undichte Trikuspidalklappe. Ein variabler Teil der Einflussbahn des rechten Ventrikels wird atrialisiert. In mehr als 50% der Fälle zusätzlich ASD oder offen bleibendes Foramen ovale.

Pathophysiologie. Verkleinerte Füllungkapazität und geringe Compliance des rechten Ventrikels bewirken eine verminderte Lungendurchströmung und gewöhnlich einen Rechts-Links-Shunt auf Vorhofebene. Der Schweregrad der anatomischen und funktionellen Abweichungen variiert beträchtlich.

Klinik. Hypoxie, Zyanose, Zeichen der Rechtsinsuffizienz im fortgeschrittenen Stadium. Von bedrohlichem Zustandsbild im Säuglingsalter bis zu leichtem Verlauf mit fast normaler Lebenserwartung alle Übergänge.

Diagnostik.
Auskultationsbefund: Holosystolikum am linken unteren Sternalrand, S3- und S4- Galopprhythmus.

Röntgenaufnahme des Thorax: Kugelförmiges, beiderseits verbreitertes Herz (Rotation nach links durch massive Dilatation des rechten Vorhofes einschließlich seines Kammeranteiles).

EKG: Rechtshypertrophie, Rechtsschenkelblock, auch WPW-Syndrom. Neigung zu Vorhoftachykardien.

Echokardiographie und Doppler: Sichern die Diagnose. Im apikalen 4-Kammerblick beträgt der Abstand zwischen MK- und TK-Ebene mehr als 8 mm/m^2 Körperoberfläche. Farb-, PW- und CW-Doppler weisen den Reflux nach.

Magnetresonanztomographie: Gibt Einblick in die Größe und Funktion des rechten Ventrikels.

Herzkatheter: Normale Drücke im rechten Vorhof und Ventrikel, keine pulmonale Hypertonie, Nachweis des Rechts-Links-Shunts bei ASD. Lokalisation der Trikuspidalklappe im Angiokardiogramm.

Therapie. Operation bei entsprechendem Schweregrad. Raffung des verlagerten Trikuspidalklappenringes oder Klappenersatz. Bei ausgeprägter Hypoplasie des rechten Ventrikels hohe Operationsletalität. Eventuell Herztransplantation.

1.13.10 Trikuspidalatresie

Pathoanatomie und Pathophysiologie. Keine Verbindung zwischen rechtem Vorhof und rechter Kammer, die bei fehlender Einflussbahn hypoplastisch ist. Rechts-Links-Shunt auf Vorhofebene, meistens durch großen Sekundumdefekt, seltener durch weit offenes Foramen ovale. Vollständige arteriovenöse Blutmischung im linken Vorhof. Aus dem linken Ventrikel fließt das Blut in die Aorta, durch einen VSD unterschiedlicher Größe in den hypoplastischen rechten Ventrikel und von dort in die meistens hypoplastische Pulmonalarterie, die zusätzlich in der valvulären Region stenosiert sein kann. Bei der häufigen Transposition der großen Arterien Hyperperfusion der Lunge und etwas behinderter Zufluss zur Aorta. Die Zyanose richtet sich nach der meistens eingeschränkten Lungenperfusion. Ähnlicher Verlauf wie bei schwerer Fallot-Tetralogie mit zyanotischen Attacken und ausgeprägter Polyglobulie.

Diagnostik. Durch Echokardiographie, MRT und Angiokardiographie.

Therapie. Bei Neugeborenen Palliativeingriffe zum Überleben (Blalock-Taussig-Shunts oder End-zu-Seit-Verbindung zwischen V. cava superior und Pulmonalarterie). Kranke Kinder ohne Pulmonalstenose erhalten ein Pulmonalisbändchen zur Drosselung der Lungenperfusion. Definitive Korrektur ab dem 4. Lebensjahr mit einer modifizierten Fontan-Operation. Dabei verbindet man den rechten Vorhof mit der Bifurkation der Pulmonalarterie. Zuvor wird der Pulmonalarterienstamm durchtrennt und übernäht. Der ASD wird verschlossen. Die Lungenperfusion erfolgt dann nur durch den zentralen Venendruck.

1.13.11 Gemeinsamer (singulärer) Ventrikel

Pathoanatomie und Pathophysiologie. Fehlen der Kammerscheidewand oder Reduzierung auf eine niedrige posteroinferiore Leiste. Meist ist eine – die rechte oder linke Kammer – hypoplastisch. Es liegt eine komplette arteriovenöse Mischung vor.

Therapie.
Palliativmaßnahme: Besteht keine Pulmonalstenose, muss die Lungenperfusion mit einem Pulmonalisbändchen gedrosselt werden. Im Falle einer Pulmonalstenose kann eine Blalock-Taussig-Anastomose notwendig werden.

Korrekturoperation: Nach dem 4. Lebensjahr Fontan-Operation wie bei Trikuspidalatresie, ergänzt durch den Verschluss der Trikuspidalklappe mit einem Patch.

1.13.12 Transposition der großen Gefäße

Pathoanatomie. Häufigste Form der Arterientransposition. Die Aorta entspringt aus dem anatomisch rechten Ventrikel, die Pulmonalarterie aus dem anatomisch linken Ventrikel. Folglich zirkuliert das venöse Blut im großen und das arterialisierte Blut im kleinen Kreislauf. Die Lebensfähigkeit basiert auf Kommunikationen zwischen beiden geschlossenen Kreisläufen: offenes Foramen ovale, ASD, VSD, persistierender Ductus Botalli. Eine oder mehrere dieser Verbindungen werden realisiert. Die Shunts sind bidirektional, mit gleichgroßen Flussraten in beiden Richtungen, da sich sonst einer der Kreisläufe leeren würde. Die arterielle Sauerstoffsättigung im großen Kreislauf hängt von der ausgetauschten Blutmenge ab. Sie ist bei offenem Foramen ovale ungenügend, relativ groß bei der Kombination mit ASD.

Klinik. Dyspnoe und Zyanose bei der Geburt, progrediente Hypoxämie, globale Herzinsuffizienz.

Diagnostik. Diagnose mit Echokardiographie, MRT und Angiokardiographie.

Therapie.
Palliative Ballonseptotomie: Einreißen des Vorhofseptums mittels Ballonkatheter kurz nach der Geburt.

Operative Korrektur: Neuerdings in den ersten beiden Wochen durch den sog. arteriellen Switch. Man verbindet dabei den proximalen Abschnitt der Aorta mit der Bifurkation der Pulmonalis und den proximalen Anteil der Pulmonalis mit dem distalen Teil der Aorta ascendens. Außerdem werden die Kranzgefäße transponiert.

1.13.13 Anatomisch korrigierte Transposition der großen Arterien

Pathoanatomie. Der anatomisch rechte Ventrikel mit Trikuspidalklappe liegt auf der linken Seite und erhält oxygeniertes Blut aus den Lungenvenen, das er in die an seiner Vorderseite entspringende Aorta pumpt. Der anatomisch linke Ventrikel mit Mitralklappe liegt auf der rechten Seite und verbindet den rechten Vorhof mit der an seiner Hinterseite abgehenden Pulmonalarterie. Bei dieser anatomischen Konstellation ist die Zirkulation normal.

Klinik. Klinisch relevant erscheint der Herzfehler erst bei den häufigen zusätzlichen Fehlbildungen: VSD, ASD, AV-Block 3. Grades. Im Verlauf kommt es häufig zur Insuffizienz der Trikuspidalklappe.

Diagnostik. EKG, Echokardiographie und Herzkatheter mit Angiokardiographie.

Therapie. Patienten ohne zusätzliche Fehlbildungen am Herzen können bis zum sechsten Dezenium beschwerdefrei bleiben, andere erkranken früher. Chirurgische Maßnahmen beschränken sich auf die Beseitigung von Scheidewanddefekten und AV-Klappeninsuffizienzen sowie auf Schrittmacherimplantation. Bei Versagen des rechten Ventrikels, der den großen Kreislauf versorgt, bleibt nur die Herztransplantation.

1.13.14 Truncus arteriosus communis

Anatomie und Pathophysiologie. Über einem großen VSD entspringt ein großes median gelegenes Gefäß mit 3 oder 4 Taschenklappen, das der Aorta entspricht. Etwa 3 cm oberhalb der Klappenebene gehen die Pulmonalarterien ab, entweder getrennt oder aus einem Truncus. Es resultiert ein Links-Rechts-Shunt mit Hyperperfusion der Lunge, die schnell zur Eisenmenger-Reaktion mit Shuntumkehr und Zyanose führt.

Klinik. In den ersten 3 Lebensmonaten werden 91% der Kinder symptomatisch mit Trinkschwierigkeiten, starkem Schwitzen und Gedeihstörungen. Bei vermehrter Lungendurchblutung Dyspnoe und Tachypnoe, bei verminderter Lungendurchblutung ausgeprägte Zyanose, die nach Shuntumkehr eintritt.

Diagnostik. Echokardiographie, MRT, Herzkatheter und Angiokardiographie.

Therapie.
Palliativmaßnahme: Bei Herzinsuffizienz und pulmonaler Hypertonie Banding der Pulmonalarterien.

Operative Korrektur: Innerhalb des ersten Lebensjahres VSD-Verschluss mit einem Patch und Verlegen eines klappentragenden prosthetischen Conduits zwischen dem rechten Ventrikel und den Pulmonalarterien.

1.14 Kardiomyopathien

Definition. In der Klassifikation der WHO von 1980 wurden Kardiomyopathien als Herzmuskelerkrankungen unbekannter Genese definiert und in dilatative, hypertrophe und restriktive Kardiomyopathien unterteilt. Abgetrennt davon wurde die Kategorie der spezifischen Herzmuskelerkrankungen mit bekannter Ursache.

Klassifizierung. In der Klassifikation der WHO und der International Society and Federation of Cardiology von 1995 werden alle Herzmuskelerkrankungen unter dem Begriff der Kardiomyopathie zusammengefasst und in 2 Hauptkategorien gegliedert.

Die erste Hauptkategorie umfasst als pathophysiologische Einheiten dilatative, hypertrophische und restriktive Kardiomyo-

pathien, sowie die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie und die unklassifizierte Kardiomyopathie. Soweit bekannt, werden die Kausalfaktoren genannt.

Die zweite Hauptkategorie umfasst alle spezifischen Herzmuskelerkrankungen mit definierter Ätiologie:

- ischämische Kardiomyopathie
- valvuläre Kardiomyopathie
- hypertensive Kardiomyopathie
- inflammatorische Kardiomyopathie (Myokarditiden)
- metabolische Kardiomyopathie (Glykogenspeicherkrankheit, endokrine Störungen u. a.)
- generalisierte Systemkrankheiten (Sarkoidose, Leukämien)
- Muskeldystrophien (Duchenne, Becker-Typ, myotonische Dystrophie)
- neuromuskuläre Erkrankungen (Friedreich-Ataxie, Noonan-Syndrom)
- Überempfindlichkeit und Toxine (Alkohol, Strahlen, Pharmaka u. a.)
- peripartale Kardiomyopathie.

Im folgenden Kapitel werden nur die Kardiomyopathien der ersten Kategorie abgehandelt.

Kardiomyopathien der ersten Kategorie
dilatative Kardiomyopathie (DCM)
hypertrophische Kardiomyopathie (HCM)
restriktive Kardiomyopathie (RCM)

1.14.1 Dilatative Kardiomyopathie (DCM)

Vorkommen. In den USA beträgt die Inzidenz 5–8/100.000 mit steigender Tendenz. Anscheinend werden leichte und asymptomatische Fälle unvollständig erfasst.

Ätiologie. Etwa 30% der Fälle sind genetisch bedingt und zwar mit heterogenem Erbgang. Die meisten familiären Fälle werden autosomal-dominant übertragen. Daneben kommen rezessiv-erbliche und X-chromosomal übertragene Fälle vor. Die genetischen Defekte sind vielfältig. Sie betreffen Gene die für das Zytoskelett der Myozyten, die kontraktilen Proteine (Myosin, Troponin) und Moleküle der Kernmembran kodieren. Insgesamt hat man Mutationen an 14 verschiedenen Genen identifiziert. Welche funktionellen Defizite sie im einzelnen bewirken, ist noch ungenügend geklärt.

Über weitere Kausalfaktoren gibt es keine gesicherten Erkenntnisse. Diskutiert werden subklinische Virusmyokarditiden, da man gelegentlich diskrete entzündliche Infiltrate findet. Auch an eine autoimmunologische Genese wird gedacht mit humoralen und zellulären Immunreaktionen gegen Strukturen, die vielleicht durch Viren antigen geworden sind. Bei der DCM werden Zytokine exprimiert, darunter TNF-α und von ihm abhängige Zytokine, ferner das vasokonstriktorische Endothelin. Sie scheinen von pathogenetischer Bedeutung zu sein, da bei DCM kürzlich gezeigt werden konnte, dass Pentoxifyllin eine symptomatische und funktionelle Besserung bewirkt.

Ungeklärt ist auch, ob Toxine, endokrine Faktoren oder eine mikrovaskuläre Hyperreaktivität mit Spasmen eine Rolle spielen.

Eine dilatative Kardiomyopathie als Endstadium bekannter Herzmuskelaffektionen kommt in erster Linie bei chronischem Alkoholismus, Kokainabusus und Aids vor, auch unter der Chemotherapie von Malignomen, speziell durch Doxorubicin.

Pathogenese. Ventrikeldilatation mit Volumenhypertrophie ohne Zunahme der Wanddicke. Herzklappen intakt, relative Mitralinsuffizienz häufig. Intrakavitäre Thromben, bevorzugt im Bereich der Herzspitze. Kranzgefäße nicht stenosiert. Histologisch unspezifische interstitielle und perivaskuläre Fibrose.

Pathophysiologie. Progrediente Linksinsuffizienz, oft globale Herzinsuffizienz durch zunehmenden Kontraktilitätsverlust des Myokards. Kompensatorische Dilatation des linken Ventrikels mit meist inadäquater Wandverdickung, Zunahme des enddiastolischen und endsystolischen Volumens. Abfall der Ejektionsfraktion unter 50%, diastolischer Druckanstieg im linken Ventrikel, wegen Zunahme der Compliance geringer als nach dem Ausmaß der Dilatation zu erwarten. Erst bei manifester Linksinsuffizienz steigen die Drücke im linken Ventrikel, linken Vorhof, im Lungenkreislauf und im rechten Herzen an, entsprechend auch der zentrale Venendruck. Herzminutenvolumen zunächst normal dann absinkend mit sekundärer Azotämie.

Klinik. Gewöhnlich mehrjähriges asymptomatisches Vorstadium. Symptombeginn mit allmählich zunehmender Belastungdyspnoe, Rhythmusstörungen, Herzsensationen und nächtlichen Dyspnoeattacken. Tachykardes Vorhofflimmern beschleunigt die Linksinsuffzienz durch den Wegfall der Vorhofkontraktion. Allmähliches Fortschreiten der Erkrankung zur therapierefraktären kardialen Insuffizienz mit Ruhedyspnoe, Lungenstauung und peripheren Ödemen. Gefürchtet sind systemische und pulmonale Embolien.

Diagnostik.

Auskultationsbefund: Oft 3. Herzton (protodiastolischer Galopprhythmus) und Ruhetachykardie, holosystolische Geräusche bei relativer Mitral- und Trikuspidalinsuffizienz.

Palpationsbefund: Herzspitzenstoß nach links verlagert und verbreitert, aber nicht hebend. Halsvenen oft gestaut. Leberschwellung und Ödeme (können bei isolierter Linksinsuffizienz fehlen).

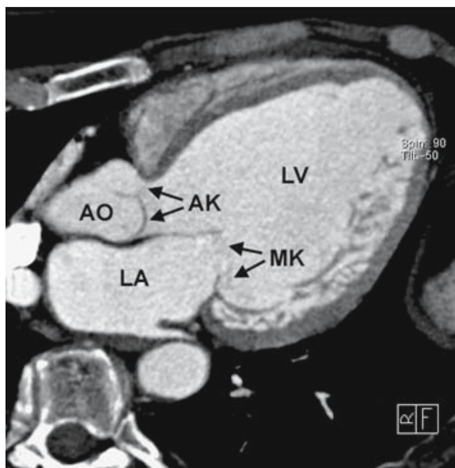


Abb. 1.113. Cardio-CT (nach KM-Gabe) eines 58-jährigen Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (AO = Aorta, AK = Aortenklappe, LA = linker Vorhof, MK = Mitralklappe, LV = linker Ventrikel)

EKG: Sinustachykardie (bei Insuffizienz). Linksventrikuläre Repolarisationsstörungen, häufig Linksschenkelblock. Atriale und ventrikuläre Arrhythmien im 24-Std.-EKG.

Echokardiogramm: Im M-Mode- und 2-D-Echo Dilatation des linken Ventrikels ohne Zunahme der Wanddicke mit herabgesetzter FS und Ejektionsfraktion. Dilatation des linken Vorhofes, in fortgeschrittenen Fällen auch des rechten Herzens. Fehlen der systolischen Dickenzunahme des Septums. Oft relative Mitralinsuffizienz.

Röntgenaufnahme des Thorax: Vergrößerung des linken Ventrikels oder des ganzen Herzens. Oft Zeichen der Lungenstauung.

Cardio-CT (nach KM-Gabe): Optimale Darstellung des vergrößerten linken Ventrikels (Abb. 1.113, vgl. Abb. 1.64).

Herzkatheteruntersuchung:
- **Rechtsherzeinschwemmkatheter:** Erhöhte Druckwerte bei manifester Linksinsuffizienz, Herabsetzung des Minutenvolumens, zunächst unter Belastung, dann auch in Ruhe.
- **Koronarangiographie:** Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit.

Therapie. Weitgehende körperliche Schonung, bei Dekompensation längere Bettruhe. Beseitigung von Übergewicht, Kochsalzbeschränkung, Alkoholverzicht.

Medikamente: Siehe Ausführungen über die Therapie der Herzinsuffizienz (▶ Kap. 1.9). Zusätzlich Dauerantikoagulation zwingend bei Vorhofflimmern.

Herzschrittmacher: Evtl. Biventrikuläre Schrittmacherstimulation, ggf. mit Defibrillator oder alleiniger Defibrillator.

Herztransplantation: Einzige längerfristige Überlebenschance. Ohne Transplantation sterben 25–40% der Patienten innerhalb von 5 Jahren nach Stellung der Diagnose, die meisten davon im ersten Jahr.

1.14.2 Hypertrophische Kardiomyopathie (HCM)

Häufigkeit. Die Prävalenz in der allgemeinen Bevölkerung wird mit 1:500 angegeben.

Ätiologie. Die HCM ist ein Erbleiden mit langsam progredienter, symmetrischer oder asymmetrischer Hypertrophie des linken Ventrikels, von der meistens das Septum am stärksten betroffen ist. Es tritt in mindestens 50% der Fälle familiär auf, mit autosomal-dominantem Erbgang. Die sporadischen Fälle sind nach molekularbiologischen Untersuchungen auf Neumutationen zurückzuführen. Mit HCM sind mindestens 10 unterschiedliche Gene assoziiert. Bisher hat man 150 differente Mutationen identifiziert. Sie betreffen die Gene für die schwere β-Myosinkette (40%), für das Troponin (15%), das Myosin-bindende Protein C (20%) und das α-Tropomyosin (5%). Die meisten Fälle von familiärer HCM werden von 1–3 mutanten Genen verursacht. Wie sich die Mutationen im einzelnen auf Struktur und Funktion des Herzmuskels auswirken, ist noch nicht geklärt. Die Expression des Phänotyps zeigt eine beachtliche Variationsbreite hinsichtlich des Schweregrades der Hypertrophie, der klinischen Symptome, des Manifestationsalters und des Verlaufes. Morphologische Krankheitszeichen werden bei 25% der Verwandten ersten Grades von Patienten mit HCM gefunden. In vielen Fällen ist die Ausprägung der Hypertrophie jedoch milder und mehr lokalisiert.

Pathogenese. Ausmaß und Verteilungsmuster der Hypertrophie variieren von Patient zu Patient. Am stärksten ist der linke Ventrikel betroffen und hier meistens asymmetrisch im Bereich der anterolateralen Wand und im vorderen Septumabschnitt. Relativ selten sind hinterer Septumabschnitt und posterobasale Wand am stärksten hypertrophiert. In Japan kommt eine apikale Hypertrophie häufig vor. Histologisch zeigen die Herzmuskelfasern häufiger eine wirbelförmige Anordnung als bei Hypertrophien aus anderen Ursachen.

Pathophysiologie. Für die Funktion des Herzens ergeben sich aus der Hypertrophie folgende Konsequenzen:

Hyperkontraktilität des linken Ventrikels: Beschleunigte Austreibung des Blutes (90% in der ersten Hälfte der Systole) und Erhöhung der Ejektionsfraktion. Verkleinerung des endsystolischen Volumens.

Dynamische Obstruktion der linksventrikulären Ausflussbahn: Entsteht in Fällen von asymmetrischer Septumhypertrophie wegen Verlagerung des vorderen Mitralsegels in die Ausflussbahn (SAM). Während der Systole kommt es zu einer intraventrikulären Stenose mit oft erheblichem Druckgradienten, besonders postextrasystolisch und bei anderen Bedingungen gesteigerter Kontraktilität. Das Obstruktionsphänomen tritt aber nur bei etwa 25% der Patienten auf und ist bei ihnen nicht konstant. Die obstruktive Variante hat die Bezeichnung hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (HOCM) erhalten.

Diastolische Dysfunktion: Beeinträchtigung der diastolischen Füllung des linken Ventrikels durch Steifheit (verminderte Compliance) der verdickten Wand. Verkleinerung des enddiastolischen Volumens und der Füllungskapazität, mangelhafte Steigerungsfähigkeit des Minutenvolumens unter Belastung, Anstieg des enddiastolischen Ventrikeldrucks mit Drucksteigerung im linken Vorhof, in den Lungenvenen und Lungenkapillaren, Dyspnoe durch Lungenstauung.

Rhythmusstörungen: Die Disposition zu Arrhythmien resultiert aus der Überlastung der sekundär dilatierenden Vorhöfe und der Hypertrophie des Kammermyokards mit atypischem Faserverlauf. Häufig sind Vorhofflimmern und Kammerextrasystolie. Die größte Gefahr geht von Kammertachykardien aus, die in Kammerflimmern übergehen können und hauptsächlich unter körperlicher Anstrengung auftreten. Kammerflimmern ist die häufigste Todesursache bei Patienten mit HCM.

Klinik. Symptombeginn am häufigsten im 3. Lebensjahrzehnt, aber auch schon im Kindesalter und erst nach dem 60. Lebensjahr. Bereits im Stadium der klinischen Latenz ist die Septumhypertrophie echokardiographisch nachzuweisen. Frühsymptome sind Belastungsdyspnoe, Herzklopfen und Schwindel. Die Leistungsfähigkeit nimmt ab. Es kann zu anginösen Herzschmerzen und Synkopen kommen. Eine muskuläre Herzinsuffizienz tritt nicht auf. Die meisten Symptome sind Ausdruck der diastolischen Dysfunktion. Oft stehen Rhythmustörungen klinisch im Vordergrund.

Diagnostik.

Auskultationsbefund: Bei HOCM spindelförmiges systolisches Geräusch zwischen Spitze und linkem Sternalrand mit Lautstärkenzunahme unter Valsalva-Manöver. Bei sekundärer Mitralinsuffizienz Holosystolikum über der Spitze. Meistens 4., manchmal auch 3. Herzton.

EKG: Ausgeprägte Zeichen der Linkshypertrophie mit deszendierenden ST-Strecken und negativem T in den Brustwandableitungen (bei Fehlen einer Hypertonie oder Aortenstenose). Extreme T-Negativitäten im Brustwand-EKG deuten auf eine apikale Hypertrophie hin, die eine relativ gute Prognose hat. In 20–50% der Fälle Pseudoinfarkt-Q in Abl. II, aVF und III, auch in V_4–V_6.

Echokardiographie und Doppler: Asymmetrische Hypertrophie des linken Ventrikels, meistens des Septums (Wanddicke 1,3-mal größer als die der Hinterwand). Verkleinerte enddiastolische und endsystolische Volumina. Bei Obstruktion SAM-Phänomen (systolische Vorwärtsbewegung des vorderen Mitralsegels). Der Farbdoppler erfasst die systolische Obstruktion der linksventrikulären Ausflussbahn in Ruhe und unter Valsalva-Manöver, der CW-Doppler die schwere Obstruktion. Septumdicke im M-Mode >15 mm.

Röntgenaufnahme des Thorax: Linker Ventrikel normal groß oder durch Zunahme der Muskelmasse vergrößert. Erweiterung des linken Vorhofes.

Herzkatheter: Für die Diagnose entbehrlich. Bei retrograder Sondierung des linken Ventrikels ergeben sich erhöhte enddiastolische Drücke. Auch ein systolischer Druckgradient im linken Ventrikel ist nachzuweisen.

Therapie.

Medikamente: β-Rezeptorenblocker gegen Angina pectoris und Synkopen. Calciumantagonisten (Verapamil, Diltiazem) verbessern die Relaxation und senken die Inotropie.

! Calciumantagonisten dürfen nicht mit β-Blockern kombiniert werden, weil es zur extremen Bradykardie führen kann.

Digitalis, Diuretika, Vasodilatoren und Nitrate möglichst vermeiden. Gegen Rhythmusstörungen am besten Amiodaron. Bei Vorhofflimmern Dauerantikoagulation.

Schrittmacher: DDD-Schrittmachertherapie kann erforderlich werden, auch biventrikuläre Stimulation. Bei Kammertachykardien Implantation eines Defibrillators.

Interventionelle Eingriffe: Bei ausgeprägter Obstruktion Kontrastechokardiographie-gesteuerte Septumablation durch Alkoholinjektion in die Septumarterie. Chirurgische Myektomie von Septumteilen.

1.14.3 Restriktive Kardiomyopathie (RCM)

Häufigkeit. Zahlen zur Inzidenz liegen nicht vor. Die RCM ist jedoch die seltenste unter den drei Formen der Kardiomyopathie.

Ätiologie. Die ätiologisch ungeklärten Fälle werden als idiopathische RCM bezeichnet. Gelegentlich wurde familiäres Vorkommen beobachtet mit Mutationen am Gen für Troponin I. Kennzeichen der RCM ist eine diastolische Funktionsstörung beider Ventrikel infolge herabgesetzter Dehnbarkeit (Compliance) des Myokards bei normaler oder nur geringer Störung der systolischen Funktion.

Folgende spezifische Erkrankungen führen zur **sekundären RCM:**

Myokardiale Krankheiten:
- **nichtinfiltrativ:** hypertrophische Kardiomyopathie, diabetische Kardiomyopathie, Pseudoxanthoma elasticum
- **infiltrativ:** Amyloidose, Sarkoidose, Morbus Gaucher, Morbus Hurler, Fettinfiltration
- **Speicherkrankheiten:** Hämochromatose, Morbus Fabry, Glykogenspeicherkrankheiten.

Endomyokardiale Krankheiten:
- endomyokardiale Fibrose, hypereosinophiles Syndrom, Karzinoid-Syndrom, Karzinommetastasen
- ionisierende Strahlen
- Antrazykline
- Pharmaka (Serotonin, Methysergid, Ergotamin, Quecksilberverbindungen, Busulfan).

Pathogenese. Bei der idiopathischen RCM besteht meistens eine interstitielle Fibrose. In manchen Fällen ergibt die Biopsie leicht hypertrophierte Myozyten ohne sonstige Auffälligkeiten.

Pathophysiologie. Die diastolische Funktionsstörung besteht darin, daß die diastolische Füllung infolge einer abnormen Rigidität der Ventrikel erschwert ist. Der Ventrikeldruck fällt in der frühen Diastole steil ab (dip), steigt rasch wieder an und erreicht gleich ein Plateau. Dip und Plateau ergeben ein »Quadratwurzelzeichen«. Bei normalem oder etwas erniedrigtem Füllungsvolumen bleiben die enddiastolischen Drücke erhöht. Anders als bei der konstriktiven Perikarditis ist der linksventrikuläre Füllungsdruck mindestens 5 mmHg höher als der rechtsventrikuläre.

Isolierter Befall des rechten Ventrikels: Stauung vor dem rechten Herzen (Leberschwellung, Aszites, Ödeme) mit Druckerhöhung in den Jugularvenen und im rechten Vorhof. Keine Drucksteigerung im Lungenkreislauf. Vorkommen bei Endomyokardfibrose und Hypereosinophilie-Syndrom (Löffler).

Isolierter Befall des linken Ventrikels: Stauung vor dem linken Ventrikel mit Lungenstauung, pulmonaler Hypertonie und Rechtshypertrophie. Vorkommen bei schwerer Linkshypertrophie, Amyloidose, Sarkoidose, Endomyokardfibrose und Löffler-Syndrom.

Biventrikulärer Befall: Anstieg des links- und rechtsventrikulären Füllungsdrucks. Zentraler und pulmonaler Venendruck erhöht. Systolischer Druckanstieg im rechten Ventrikel und in der A. pulmonalis. Wegen der eingeschränkten Funktion des rechten Ventrikels keine stärkere Lungenstauung, so dass klinisch die Zeichen der Rechtsinsuffizienz dominieren. Häufigste Manifestation der restriktiven Kardiomyopathie. Bei Endomyokardfibrose und Löffler-Syndrom kommen oft die hämodynamischen Auswirkungen einer Trikuspidal- und/oder Mitralinsuffizienz hinzu.

Klinik. Durch Steigerung der Herzfrequenz kann das Minutenvolumen nur begrenzt erhöht werden, weil die Ventrikelfüllung bei Verkürzung der Diastole abnimmt. Daher Belastungsintoleranz, Dyspnoe und Schwäche. Atriale und ventrikuläre Arrhythmien sind häufig. Plötzlicher Herztod durch Kammerflimmern kommt vor. Erregungsleitungsstörungen (AV-Block) bevorzugt bei Sarkoidose und Amyloidose. Murale Thromben rufen Embolien hervor. Halsvenen meistens gestaut. Der Herzspitzenstoß ist im Gegensatz zur Pericarditis constrictiva tastbar.

Diagnostik.
Auskultationsbefund: 3. Herzton (protodiastolischer Galopp), bei AV-Klappenbeteiligung holosystolisches Geräusch der Mitral- oder Trikuspidalinsuffizienz.

EKG: Linkshypertrophiezeichen bei primärer Linkshypertrophie, Niedervoltage, unspezifische Veränderungen des ST/T-Abschnittes.

Echokardiographie und Doppler: M-Mode und 2-D-Echo: Verdicktes (bzw. infiltriertes) Myokard mit verminderter Kontraktionsamplitude. Doppler: Im transmitralen Flussprofil (Abb. 1.8) hohe frühdiastolische Flussgeschwindigkeit (E-Welle) und niedrige spätdiastolische (A-Welle). Im Tissue-Doppler niedrige Gewebegeschwindigkeit als wichtiges Unterscheidungsmerkmal gegenüber der Pericarditis constrictiva.

Röntgenaufnahme des Thorax: Geringe oder fehlende Herzvergrößerung. Bei fortgeschrittener Amyloidose und Hämochromatose Kardiomegalie und Lungenstauung, auch Pleuraergüsse. Nachweis von pulmonalen Sarkoidosezeichen.

Herzkatheter: Erhöhte enddiastolische Ventrikeldrucke und typische Ventrikeldruckkurven mit enddiastolischer Dip-Plateau-Konfiguration.

Endomyokardbiopsie: Nachweis von Infiltration und Fibrose.

Kernspintomographie: Ausschluss einer konstriktiven Perikarditis.

Spezielle Laboruntersuchungen: Nachweis der Amyloidose evtl. durch Rektumbiopsie, der Sarkoidose durch Lymphknotenbiopsie, der Hämochromatose durch Leberbiopsie und Bestimmung von Serumeisen, Serumferritin und Hämochromatosegen, des Löffler-Syndroms durch das Differenzialblutbild.

Therapie. Behandlung des Grundleidens. Antikoagulation. Bei Endokardfibrose operative Ausschälung möglich.

1.15 Koronare Herzkrankheit (KHK)

1.15.1 Allgemeines

Definition. Ischämische Erkrankung des Myokards durch eine obliterierende Atherosklerose der Koronararterien mit den klinischen Manifestationen Angina pectoris, stumme Ischämie, plötzlicher Herztod, Herzinfarkt und ischämische Kardiomyopathie.

Epidemiologie. Verbreitung weltweit. Nach den Tumorerkrankungen zweithäufigste Todesursache in den zivilisierten Ländern. Häufigkeitsanstieg nach dem 50. Lebensjahr. Frauen sind bis zur Menopause relativ geschützt.

Risikofaktoren. Was für die Atherosklerose der mittleren und großen Arterien allgemein gilt, trifft in besonderem Maße für die koronare Herzkrankheit zu. Ihre Ursache ist multifaktoriell, wobei man nicht von Kausalfaktoren spricht, sondern von Risikofaktoren, weil sie nicht obligatorisch zur Erkrankung führen. Das mit bestimmten exogenen und endogenen Faktoren verbundene Risiko wurde durch große prospektive Langzeitstudien ermittelt, letztlich also auf epidemiologischem Wege.

Es zeigte sich, dass Risikofaktoren bei ihrem Zusammentreffen das Risiko nicht additiv, sondern potenzierend erhöhen.

- **Lebensalter:** Vor dem 50. Lebensjahr ist die KHK beim Fehlen von Risikofaktoren sehr selten. Im höheren Alter kommt sie jedoch auf rein degenerativer Basis vor, durch eine genetische Disposition begünstigt. Natürlich nimmt mit dem Alter die Einwirkungsdauer endogener und exogener Risikofaktoren zu.
- **Zigarettenrauchen:** Das Risiko ist der Zahl der täglich gerauchten Zigaretten proportional. Zwei Jahre nach Aufhören des Rauchens liegt das Risiko nur noch wenig über dem des Nichtrauchers. Infarktpatienten unter 40 Jahren sind ganz überwiegend starke Raucher (>20 Stück/Tag).
- **Hypertonie:** Das KHK-Risiko steigt kontinuierlich mit dem Blutdruckniveau. Systolische und diastolische Hypertonie sind von gleicher Relevanz. Wahrscheinlich ist für die mechanische Belastung der Gefäßwand der arterielle Mitteldruck maßgebend.
- **Hypercholesterinämie:** Maßgebend ist das LDL-Cholesterin, dessen Nüchternwert im Serum <150 mg betragen sollte. Das HDL-Cholesterin hat dagegen einen protektiven Effekt.
- **Diabetes mellitus Typ 2 und gestörte Glukosetoleranz:** Die Kriterien sind Nüchternblutzuckerwerte von 125 mg/dl, bzw. 110 mg/dl. Der atherogene Effekt beruht wahrscheinlich auf der begleitenden Hyperlipidämie. Das LDL-Cholesterin sollte deshalb auf 100 mg/dl gesenkt werden.
- **Adipositas:** Gewichtsreduktion erhöht das HDL-Cholesterin, verbessert außerdem die Glukosetoleranz.
- **Hyperhomozysteinämie:** Bewirkt eine Endothelschädigung. Wurde bei Infarktpatienten abnorm häufig festgestellt. Mit einer Kombination von Vitamin B_6, Vitamin B_{12} und Folsäure zu beheben.
- **Chlamydia-pneumoniae-Infektion:** Infarktpatienten waren gehäuft seropositiv. Erreger-Material wurde in vielen atherosklerotischen Plaques gefunden.

Pathogenetische Faktoren.
Fatty Streaks: Schon bei Kindern und Jugendlichen nachweisbare oberflächliche Fettablagerungen in der Intima. Sie werden als Initialläsion der Atheromatose aufgefasst, können sich aber zurückbilden. Histologisch handelt es sich um eine Schicht aus fettspeichernden Makrophagen mit eingestreuten T-Lymphozyten und glatten Muskelzellen. Das Fett wurde als LDL-Lipoprotein von den Endothelzellen eingeschleust, die LDL-Rezeptoren tragen und LDL-Moleküle durch schwache Oxydation modifizieren können. Zur Phagozytose der oxydierten LDL dringen Monozyten durch Endothelspalten in die Intima ein, wo sie zu Makrophagen werden. Teils transportieren die Makrophagen das gespeicherte Fett (freies und verestertes Cholesterin) wieder in die Blutbahn zurück, teils bleiben sie sesshaft, werden aktiviert und stimulieren durch Freisetzung von Interleukinen ihre eigene und die Proliferation von glatten Muskelzellen. Außerdem bewirken sie die Einwanderung von T-Lymphozyten.

Diffuse Intimaverdickungen: Bilden sich an Stellen mit erhöhtem Wandstress. Bestehen aus glatten Muskelzellen mit einer bindegewebigen Umhüllung und können T-Lymphozyten und fettspeichernde Makrophagen enthalten. Auch extrazellulär werden Lipide abgelagert. Anscheinend findet aber keine Weiterentwicklung zu ausgeprägten Plaques statt.

Fibröser Plaque: Fortgeschrittene atherosklerotische Läsion in Form einer weißlichen Vorwölbung in das Gefäßlumen. Unter der endothelbesetzten bindegewebigen Kappe liegen proliferierte glatte Muskelzellen zusammen mit zahlreichen Makrophagen und T-Zellen. Glatte Muskelzellen und Makrophagen haben Lipide gespeichert. Unterhalb der zellreichen Zone liegt eine nekrotische lipidhaltige Masse.

Sekundäre Thrombose und Plaqueruptur: Risse und Fissuren der Plaques führen zu Auflagerung von Plättchenthromben, durch deren Inkorporation die Plaques weiter wachsen. Schließlich kann es unabhängig von der Plaquegröße zur Ruptur mit frischer Thrombose an der Oberfläche kommen, die das Lumen vollständig verschließt. Die Mehrzahl der Myokardinfarkte kommt durch akute Thrombosierung zustande.

Pathophysiologische Faktoren.
Koronarperfusion: Die **Blutversorgung** des Herzens erfolgt durch die rechte (RCA) und linke Kranzarterie (LCA). Letztere verzweigt sich nach kurzem Hauptstamm in zwei große Äste, den

R. interventrikularis anterior (RIVA) und den R. circumflexus (RCX). Zusammen sind es 3 epikardiale Arterienstämme, die selektiv stenosieren können. Man spricht folglich von Ein-, Zwei- und Dreigefäßerkrankung und beim Befall der proximalen LCA von einer Hauptstammstenose. Die epikardialen Arterien sind nur Leitungsgefäße. Die Regulation des Blutflusses obliegt den Widerstandsgefäßen im Myokard (Arteriolen, präkapilläre Sphinkter).

Durch **metabolische Autoregulation** wird der koronare Blutfluss automatisch dem Sauerstoffverbrauch bzw. Stoffwechsel des Myokards angepasst. Bei Anstieg des O_2-Bedarfs erweitern sich die Widerstandsgefäße, bei Absinken des O_2-Bedarfs nimmt ihr Lumen ab. Bei 80%iger Stenose einer epikardialen Arterie kann der Ruhebedarf an O_2 durch maximale Vasodilation noch gedeckt werden.

Das autonome Nervensystem wirkt auf die Koronarperfusion hauptsächlich indirekt über seinen Effekt auf den Myokardstoffwechsel. **Sympathikusstimulation** steigert den myokardialen Sauerstoffverbrauch erheblich und auf diesem Wege die koronare Vasodilation. **Vagusstimulation** bewirkt über Drosselung der Herzfrequenz das Gegenteil.

Determinanten des myokardialen Sauerstoffverbrauchs:

- **Gesamtverbrauch:** Pro Minute und 100 g Gewebe unter Stillstandsbedingungen 1,5 ml, bei körperliche Ruhe über 8 ml, bei maximaler Belastung bis 80 ml 0_2.
- **Systolische Wandspannung: (Druckarbeit):** Fast linearer Anstieg des O_2-Verbrauchs mit der systolischen Spannungsentwicklung in den Muskelfasern des linken Ventrikels. Somit erhöhter O_2-Verbrauch bei Hypertonie und bei Dilatation des insuffizienten Herzens.
- **Systolische Faserverkürzung (Volumenarbeit):** Der Auswurf des Schlagvolumens erfordert wesentlich weniger Sauerstoff als die Spannungsentwicklung.
- **Herzschlagfrequenz:** Fast linearer Anstieg des O_2-Verbrauchs mit Zunahme der Schlagfrequenz, weil Arbeitsleistung und Kontraktilität größer werden.
- **Kontraktilitätssteigerung durch positiv inotrope Substanzen:** Erheblicher Anstieg des O_2-Verbrauchs bei erregungsbedingter Ausschüttung von Noradrenalin und Adrenalin und durch Katecholamine wie Dobutamin, auch durch Digitalis.
- **Basalstoffwechsel:** Relativ geringer O_2-Verbrauch für alle nicht mit der Kontraktion zusammenhängenden Prozesse (unter Ruhebedingungen 19% des Gesamtbedarfs).

Myokardiale Ischämie: Ungenügende Sauerstoffzufuhr infolge inadäquater Koronarperfusion.

- **Ursachen:** Obstruktion der epikardialen Koronararterien durch atheromatöse Plaques, mikrovaskuläre Dysfunktion mit inadäquater Dilatationsreserve, Stenosierung der Koronarostien bei Aortitis luica, Arteriitis der Kranzgefäße, Embolie, inadäquater Perfusionsdruck bei Aortenstenose, arterieller Hypotonie und im Kreislaufschock.
- **Folgen der Myokardischämie:**
  Lokale Stoffwechselstörung: Gewebehypoxie, Laktatazidose, Freisetzung schmerzauslösender Substanzen.
  Kontraktilitätsverlust: Bis zur vollständigen Akinesie im ischämischen Bezirk, wahrscheinlich infolge einer Störung der ATP-abhängigen Ca^{++}-Freisetzung aus dem Sarkolemm und dem sarkoplasmatischen Retikulum. Ferner durch die Azidose. Wenn 20% von der Wand des linken Ventrikels akut akinetisch werden, kommt es zur Linksinsuffizienz, bei 40% zum kardiogenen Schock.
  Störung der Relaxation: Verzögerte und unvollständige Erschlaffung des Ventrikelmyokards in der Diastole. Wahrscheinlich durch eine Störung der energieabhängigen Ca^{++}-Aufnahme in das sarkoplasmatische Retikulum nach der Kontraktion. Die Abnahme der Compliance erschwert die diastolische Kammerfüllung. Der enddiastolische Druck steigt.
  Elektrophysiologische Störungen: Beruhen überwiegend auf lokaler Herabsetzung des Membranpotenzials bzw. Störungen der Repolarisation. **Manifestationen:** Ischämische EKG-Zeichen, Erregungsleitungsstörungen, Rhythmusstörungen, im Extremfall Kammerflimmern.
  Morphologische Veränderungen: Trübe Schwellung und feintropfige Verfettung (reversible Hypoxie- und Ischämiefolgen). Nach Gefäßverschluss innerhalb 20 Minuten reversible Mitochondrienschädigung (Schwellung, Granulabildung), danach irreversible Membranschäden mit Enzymaustritt und Nekrose (Infarkt).

Koronare Herzkrankheit
Angina pectoris
stumme Ischämie
mikrovaskuläre Ischämie (»Syndrom X«)
akuter Myokardinfarkt

1.15.2 Angina pectoris

Definition. Klinische Manifestation der koronaren Herzkrankheit mit anfallsartigen reversiblen Brustschmerzen infolge myokardialer Ischämie.

Klassifizierung.
Stabile Angina pectoris: Schmerzattacken bei einer bestimmten, den Sauerstoffbedarf des Myokards steigernden körperlichen oder emotionalen Belastung. Die Schmerzschwelle kann nach den Mahlzeiten, bei Kälte und Wind herabgesetzt sein. Am Kranzgefäßsystem bestehen in der Regel fixierte obstruktive Läsionen.

Instabile Angina pectoris (Präinfarktangina): Schmerzattacken, die auf eine rasch progrediente, bedrohliche Ischämie hinweisen:

- Verschlimmerung einer stabilen belastungsinduzierten Angina pectoris durch Zunahme der Schwere, Dauer und Häufigkeit der Anfälle.
- Angina pectoris in Ruhe und bei geringster Belastung.
- Innerhalb eines Monats neu aufgetretene Angina pectoris bei geringer Belastung. Reversible EKG-Veränderungen im Anfall (ST-Senkung oder -Hebung, T-Inversion). Angiographisch meistens schwere Mehrgefäßerkrankung. Plötzliche Zunahme der Lumeneinengung durch Spasmen oder Thromben.

Infarktausschluss nur durch EKG und fehlenden Enzymanstieg möglich.

Variant-Angina (Prinzmetal): Schmerzattacken, die in Ruhe, meistens in der zweiten Nachthälfte auftreten, mit transmuraler Ischämie (ST-Hebung) und Rhythmusstörungen. Sie werden nicht durch körperlichen oder emotionalen Stress ausgelöst. Nur wenige Patienten haben Schmerzattacken bei körperlicher Belastung. Die Ischämie wird durch Spasmen der epikardialen Koronararterien ausgelöst, die sich fixierten Stenosierungen überlagern können (Kombination von stabiler und Variant-Angina). Meistens ist das Koronarangiogramm bis auf minimale Läsionen unauffällig.

Klinik.

Anfallauslösende Faktoren: Körperliche Anstrengung, Arbeit mit den Händen oberhalb des Kopfes, kalte Witterung, Spaziergang nach dem Essen oder gegen den Wind, emotionaler Stress während körperlicher Belastung (Wettkampfsport), seelische Erregung (Angst, Ärger, Freude).

Schmerzqualität und Begleiterscheinungen: Dumpfer, quälender Druck, ein Schweregefühl oder Brennen in der Brust, oft mit Enge- und Beklemmungsgefühl verbunden, durch Atmung und Lageänderung unbeeinflusst. Innerhalb weniger Minuten zur maximalen Intensität anschwellend, dann allmählich nachlassend. Manchmal nur leichtes unbestimmtes Druckgefühl. Bei schweren Attacken Angst, Erregung, Schweißausbruch und Tachykardie mit Blutdruckanstieg (Sympathikusstimulation). Trotz ischämischer EKG-Zeichen können Schmerzen ausbleiben (stille Ischämie), besonders bei Diabetikern (autonome Denervation im Bereich der sensorischen Endplatten der intrakardialen sympathischen Nerven), manchmal nach Herzinfarkt, wenn sympathische Endplatten zerstört sind.

Schmerzlokalisation: Ganz überwiegend retrosternal. Schmerzen über der Herzspitze sind meistens nicht koronaren Ursprungs. Gelegentlich Schmerzen nur in der linken Schulter und im linken Arm, selten im rechten Arm, im Unterkiefer, in der unteren Halswirbelsäule oder in der linken Interskapularregion. Ausstrahlung zur Innenseite des linken Armes, zur linken Schulter, gelegentlich zum rechten Arm oder in beide Arme zugleich.

Schmerzdauer: Eine halbe Minute bis zu 30 Minuten. Bei längerer Dauer besteht Infarktverdacht.

Nitroglycerineffekt: Nachlassen der Schmerzen 45 Sekunden bis 5 Minuten nach sublingualer Applikation von Nitroglycerin als Kapsel oder Spray. **Ausbleibender Effekt** bei beginnender **Myokardnekrose** oder **nichtkoronarer Schmerzursache.**

Differenzialdiagnose des Brustschmerzes: Generell fehlt bei den nichtkoronaren Brustschmerzen die typische Belastungsabhängigkeit der Angina pectoris. Die Ruhe-Angina ist durch den positiven Nitroglycerineffekt abzugrenzen, der sonst nur noch beim Ösophagusspasmus vorkommt. Angina-ähnliche Schmerzzustände können bei folgenden Erkrankungen auftreten: Aortendissektion (Schmerz sofort maximal), Mitralklappenprolaps (oberflächlicher, mehr über der Spitze lokalisiert), Perikarditis (lässt im Sitzen nach), pulmonale Hypertonie (Lungenembolie), Pleuritis (atemabhängiger Schmerz), Spontanpneumothorax (Dyspnoe), Tietze-Syndrom (Druckschmerz der Kostosternalgelenke bzw. des Rippenknorpels), zervikale Radikulitis (Röntgenbefund an der HWS), Refluxösophagitis mit Spasmen (Hiatushernie).

Diagnostik.

Anamnese: Feststellung des persönlichen koronaren Risikoprofils (familiäre Infarktbelastung, Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Zigarettenkonsum). Wichtig sind auch Krankheitszustände mit Hypoxie (schwere Anämie, Asthma bronchiale, chronische obstruktive Lungenkrankheit, zyanotische Vitien). Nicht zuletzt sollten beruflicher und privater Stress eruiert werden.

Ruhe-EKG: In etwa 50% der Fälle normal. Häufig, aber unspezifisch und deshalb diagnostisch nicht verwertbar sind Veränderungen des ST-T-Abschnittes, linksanteriorer Hemiblock, Schenkelblocks und diverse Rhythmusstörungen, insbesondere ventrikuläre Extrasystolen. Nur reversible Veränderungen im Angina-pectoris-Anfall (vor allem ST-Senkung oder -Hebung) zeigen eine Ischämie an. Alte Infarktnarben (pathologische Q-Zacken) bestätigen das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit.

Belastungs-EKG: Ergometerbelastung (Fahrrad im Liegen oder Sitzen, Laufband) unter fortlaufender EKG-Kontrolle (12 Ableitungen) und intermittierender Blutdruckmessung, wobei die Belastung stufenweise, z.B. alle 2 min um 25–50 Watt, gesteigert wird. Ausbelastung bei 85% der maximalen altersabhängigen Herzfrequenz (220 minus Alter). Belastungsabbruch bei Auftreten anginöser Beschwerden und einer horizontalen ST-Senkung um ≥0,1 mV, ferner bei ST-Hebung, polytopen VES, supraventrikulären Arrhythmien, Blutdruckanstieg auf 250/115 mmHg Blutdruckabfall und Erschöpfung. Bei Patienten mit typischer

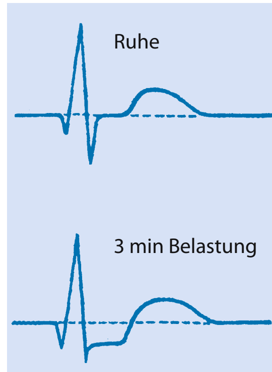


Abb. 1.114. Ischämiereaktion im Belastungs-EKG

Angina-pectoris-Anamnese sollte keine Belastung, sondern gleich eine Koronarangiographie durchgeführt werden. Nach Ende der Belastung 6 Minuten Erholung unter EKG-Kontrolle. Ein Defibrillator muss sicherheitshalber bereitstehen.

Ischämiekriterium ist eine **horizontale ST-Senkung** ab 0,1 mV in den Extremitätenableitungen und ab 0,2 mV in den Brustwandableitungen, eine isolierte T-Negativierung jedoch nicht (Abb. 1.114). Je früher und stärker sie auftritt und je länger sie anhält, desto höhergradig die Koronarstenosen. Die ST-Senkung erscheint in den Ableitungen mit dominanter R-Zacke und nimmt mit der Höhe der R-Zacke zu. Als Null-Linie für die Messung der ST-Senkung dient die TP-Linie, bei Tachykardie die PQ-Linie. Ursache der ST-Senkung ist eine Ischämie (der am schlechtesten durchbluteten) Innenschicht, die früher repolarisiert oder in der Diastole depolarisiert bleibt. Eine ST-Senkung mit steilem Anstieg der ST-Strecke ist nicht pathologisch. Wenn die ST-Strecke schon im Ruhe-EKG verändert ist, sind ST-Senkungen unter Belastung nicht eindeutig zu bewerten (Digitalismedikation, Hypokaliämie, schwere Linkshypertrophie, Schenkelblocks, WPW-Syndrom).

Es kommen falsch positive und falsch negative Befunde vor. Die Sensitivität des Belastungs-EKG variiert bei Eingefäßerkrankung von 25–71% und erreicht bei 3-Gefäßerkrankung etwa 86%. Von anginösen Beschwerden begleitete ST-Senkungen sind fast immer ein Ischämiesymptom. ST-Hebungen sind Ausdruck einer transmuralen Ischämie und als bedrohliches Zeichen anzusehen.

Myokardszintigraphie: Ermöglicht den direkten Nachweis belastungsinduzierter Ischämien und übertrifft damit das Belastungs-EKG an diagnostischer Treffsicherheit (74–96%). Unmittelbar vor Beendigung der Ergometerbelastung wird ^{201}Thallium injiziert. Im sofort nach der Belastung aufgenommenen Szintigramm stellen sich ischämische Bezirke als totale oder partielle Speicherdefekte dar, die im zweiten Szintigramm nach 2–4 Stunden verschwunden sind, während Infarktnarben permanente Defekte entstehen lassen. Strahlenbelastung geringer als bei Thoraxdurchleuchtung. **Indikationen zur Myokardszintigraphie:**

- typische oder atypische Angina pectoris mit normalem oder grenzwertigem Belastungs-EKG
- pathologisches Belastungs-EKG ohne Angina pectoris
- Verdacht auf koronare Herzkrankheit bei Interpretationsproblemen des Belastungs-EKG (Schenkelblockbilder, ST-T-Veränderungen im Ruhe-EKG, Linkshypertrophie, Digitalisierung)
- mittelgradige Koronarstenosen zur Prüfung der hämodynamischen Relevanz.

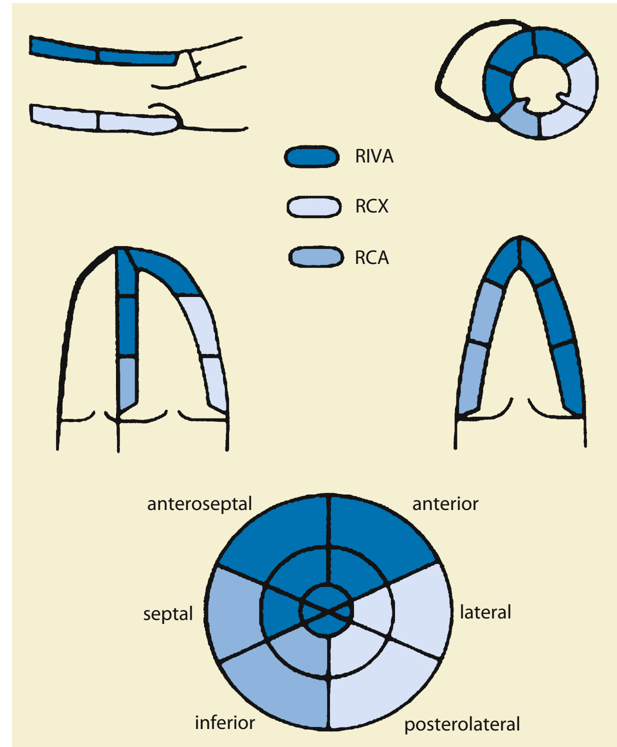


Abb. 1.115. Zur echokardiographischen Beurteilung und Lokalisation einer koronaren Herzkrankheit werden die Wandbewegungen des linken Ventrikels in 16 Segmenten hinsichtlich ihrer Kontraktilität beurteilt. Das Schema zeigt die Zuordnung der Segmente zu den Koronargefäßen

Stressechokardiographie (Abb. 1.115): Ein methodisch etwas aufwendiges, aber sehr sicheres Verfahren ohne Strahlenbelastung zur Aufdeckung einer koronaren Herzkrankheit (Sensitivität 74–96%). **Indikationen:**

- Angina pectoris bei negativem Belastungs-EKG
- atypische Angina pectoris
- Risikopatienten
- Prüfung der hämodynamischen Relevanz einer Stenose
- Kontrolle des Revaskularisierungserfolges.

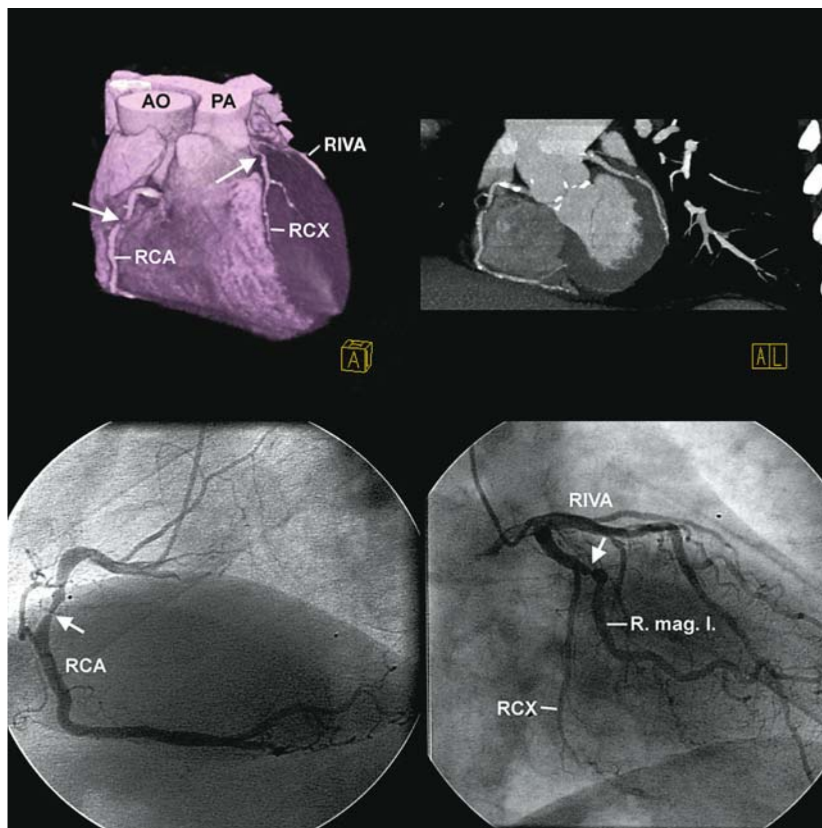


Abb. 1.116. 61-jähriger Patient mit koronarer 2-Gefäßerkrankung. Computertomographische (oben) und koronarangiographische (unten) Darstellung einer 70%igen Stenose der rechten Koronararterie (RCA) und einer 70 %igen Stenose des Ramus marginalis I (RCX = R. circumflexus)

Rechtsherz-Einschwemmkatheter: Erfasst die Auswirkungen der koronaren Herzkrankheit auf die diastolische und systolische Ventrikelfunktion. In Ruhe und unter Ergometerbelastung werden der Lungenkapillardruck (PCP) als Referenzwert für den enddiastolischen Füllungsdruck des linken Ventrikels und das Minutenvolumen bestimmt. Sobald es unter der Belastung zur Ischämie kommt, steigt der PCP deutlich an, weil die Compliance des linken Ventrikels abnimmt. Bei stärkeren Graden der Ischämie nimmt gleichzeitig das Minutenvolumen nicht mehr belastungsadäquat zu. Als indirekte Methode nur noch wenig gebräuchlich.

Koronarangiographie und Ventrikulographie: Die kombinierte Darstellung der Koronararterien (Abb. 1.116) und des linken Ventrikels mit Kontrastmitteln ermöglicht die definitive Diagnose bzw. den Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit. Sie erfasst den Schweregrad und die Lokalisation der Arterienobstruktion und der durch Infarkte eingetretenen Wandschädigung. Damit bildet sie die Grundlage für Eingriffe zur Revaskularisierung.

- **Indikation:** Im Hinblick auf das sehr geringe Risiko der Untersuchung einerseits und der Möglichkeit der gleichzeitigen Ballondilatation signifikanter Stenosen andererseits, sollte die Koronarangiographie bei jeder typischen Angina pectoris, bei klinisch dringendem Verdacht auf KHK und bei objektivierter Ischämiereaktion angestrebt werden. Diese Empfehlung wird durch die Beobachtung gestützt, dass bei relativ milder Angina pectoris nicht selten hochgradige Koronarstenosen gefunden werden.
- **Methoden:** Retrograde Sondierung der Koronararterien und des linken Ventrikels nach dem Verfahren von Judkins: Mit der Seldinger-Technik werden über die A. femoralis transkutan verschiedene Katheter zur Ventrikulographie und zur Sondierung der rechten und linken Koronararterie eingeführt. Die Kontrastmittelinjektion wird auf dem Fernsehschirm beobachtet und mit der Kinobildaufnahmetechnik aufgezeichnet. Bei Stenosierung der Beckenarterien erfolgt die Sondierung nach der Methode von Jones über die A. brachialis dextra oder die A. radialis.

Therapie.

Konservative Maßnahmen

Instruktionen: Erklärung der koronaren Herzkrankheit, auch den nächsten Angehörigen. Anginaschmerz als Warnsignal darstellen. Die anfallsauslösenden Faktoren benennen: Kälte, große Höhe, Schwüle, feuchte Luft, körperliche Belastung und Aufregungen aller Art. Entsprechende Anpassung der Lebensweise

und leichtes Training unterhalb der Anginaschwelle empfehlen (Koronarsportgruppe).

Maßnahmen gegen die Risikofaktoren: Absolutes Rauchverbot, optimale Blutdruckeinstellung (nach Langzeitprotokoll), optimale Diabeteskontrolle inklusive Gewichtsreduktion, Senkung der LDL-Werte, unter den Normalbereich.

Medikamentöse Behandlung

Organische Nitrate:

Substanzen: Nitroglycerin (Glyceroltrinitrat), Isosorbitdinitrat (ISDN), Isosorbit-5-Mononitrat (IS-5-MN), Pentaerythrityltetranitrat (PETN).

Wirkungsmechanismus: Relaxation der glatten Muskelzellen in der Gefäßwand von Venen und Arterien nach Metabolisierung zu Nitroxid (NO), das auch endogen als Vasodilatator gebildet wird (▶ Kap. 1.1.1). Zur Vasodilation führt folgende Reaktionskette: NO → Aktivierung der Guanylatcyclase (nach Umwandlung in S-Nitrosothiol) → Bildung von cGMP aus GTP → Absinken der intrazellulären Ca^{++}-Konzentration → Relaxation der Muskelzellen.

Kreislaufeffekte:

- Bei der üblichen (relativ niedrigen) Dosierung überwiegt die Relaxation der Venen: → Blutpooling im Venensystem → Abnahme des venösen Rückflusses → Herabsetzung des enddiastolischen Volumens → Abnahme von Prä- und Afterload → Reduzierung des myokardialen O_2-Verbrauchs.
- Relaxation der epikardialen Koronararterien und Beseitigung von Koronarspasmen: → Zunahme des koronaren Blutflusses, bevorzugt in den ischämischen Bezirken, weil hier die Widerstandsgefäße durch die Autoregulation weitgestellt sind.
- Abnahme des Arteriolenwiderstandes: Schon bei niedrigen Dosen im Bereich des Gesichts (Flush) und der Meningen (Kopfschmerz). Erst bei höheren Dosen auch systemisch: → Blutdruckabfall, reflektorische Tachykardie.

Nitrattoleranz: Nachlassen des therapeutischen Effektes bei Applikation in kurzen Intervallen, unter Dauerinfusion schon nach einem Tag. Mögliche Ursachen: Mangel an Sulfhydrilgruppen, Volumenexpansion durch venöses Pooling, gegenregulatorische Sympathikusaktivierung. Vermeidbar durch Therapieunterbrechung für 8–12 Stunden pro Tag, am besten in der Nacht. Vielleicht können ACE-Blocker der Nitrattoleranz entgegenwirken.

Therapeutische Anwendung: Nitrolingual wird von der Mundschleimhaut resorbiert und wirkt nach 1–2 Minuten. Zerbeißkapseln (0,8 mg) oder Sprays (0,4 mg je Sprühstoß) sind die Mittel der Wahl für den Anfall. Die Dosis kann nach 5 Minuten wiederholt werden. Bei der instabilen Angina pectoris kann eine Infusion nötig werden. Diese Patienten gehören auf eine Intensivstation. Auch ISDN wird sublingual resorbiert beginnt aber erst nach 3–6 Minuten zu wirken (Tabl. zu 5–10 mg, Sprühstoß 1,25 mg). Für die perorale Langzeittherapie zur Anfallsprophylaxe dienen ISDN (2–3×20–60 mg/Tag), IS-5-MN (2–3× 20–40 mg/Tag) und PETN (2×80 mg/Tag). Von nitratähnlicher Wirkung und ein Plättchenaggregationshemmer ist Molsidomin (2×8 mg/Tag).

Nebenwirkungen: Flush, Kopfschmerezn, oft nach einigen Tagen nachlassend. Bei höherer Dosis Schwindelgefühl und Hypotonie bis zum Kreislaufkollaps. Die Kreislaufwirkung ist im Stehen größer als im Liegen. Bei Nitratunverträglichkeit kann alternativ Molsidomin eingesetzt werden.

β-Rezeptorenblocker:

Substanzen: Nichtselektive (Propanolol) und kardioselektive (Metoprolol, Atenolol) Blocker.

Wirkungsmechanismus: Alle β-Blocker setzen die Schlagfrequenz und Kontraktilität des Herzens sowie den Blutdruck herab. Damit reduzieren sie den myokardialen Sauerstoffverbrauch. Therapeutisch sind die kardioselektiven β_1-Blocker vorzuziehen, da von ihnen die vasodilatorischen β_2-Rezeptoren der koronaren und peripheren Arterien nicht gehemmt werden.

Therapeutische Anwendung: Mittel der Wahl für die Langzeittherapie der Angina pectoris, da die Arbeitskapazität erhöht und die Anfallshäufigkeit gesenkt wird. Mittlere Tagesdosen: Metoprolol 2×50 mg, Atenolol 1×50–100 mg. Die Kombination mit Nitraten ist sinnvoll. Auf Intensivstationen werden β-Blocker zusätzlich zu Nitraten eingesetzt, um die Patienten zu stabilisieren.

Nebenwirkungen: Bronchialspasmen, periphere zirkulatorische Vasokonstriktion, selten Koronarspasmen, herabgesetzte Gegenregulation bei Hypoglykämie, Verstärkung einer Bradykardie.

Calciumantagonisten:

Substanzen: Dihydropyridine (Nifedipin, Nicardipin, Amlodipin, Felodipin, Isrodipin), Phenylalkylamine (Verapamil), Benzodiazepine (Diltiazem).

Wirkungsmechanismus: Hemmung des Ca^{++}-Einstroms in die glatten Muskelzellen der Arterien, Arteriolen und der Herzmuskelzellen. Kein Effekt auf die Venen, daher in Gegensatz zu den Nitraten kein venöses Pooling.

Kreislaufeffekte: Blutdrucksenkung durch periphere Vasodilation, Lösung von Koronarspasmen, Herabsetzung der myokardialen Kontraktilität (negative Inotropie).

Therapeutische Anwendung: Nifedipin (3×10–20 mg/Tag) ist wegen seiner spasmolytischen Wirkung das Mittel der Wahl bei nachgewiesener Prinzmetal-Angina, im Anfall (zusammen mit Nitrolingual) und langfristig zur Anfallsprophylaxe. Bei der stabilen Angina pectoris werden Calciumantagonisten erst eingesetzt, wenn β-Rezeptorenblocker nicht toleriert werden oder kontraindiziert sind. Sie reduzieren die Anfallshäufigkeit und verbessern die Arbeitstoleranz. Dihydroperidine dürfen nur in Retardform und nur in Kombination mit β-Rezeptorenblockern gegeben werden, weil ihre starke periphere Vasodilation eine Sympathikusaktivierung induziert, die den myokardialen O_2-Verbrauch erhöht. Die eigene negativ-inotrope Wirkung ist zu schwach. Verapamil und Diltiazem sind schwächer vasodilatatorisch und stärker negativ inotrop wirksam und können einzeln

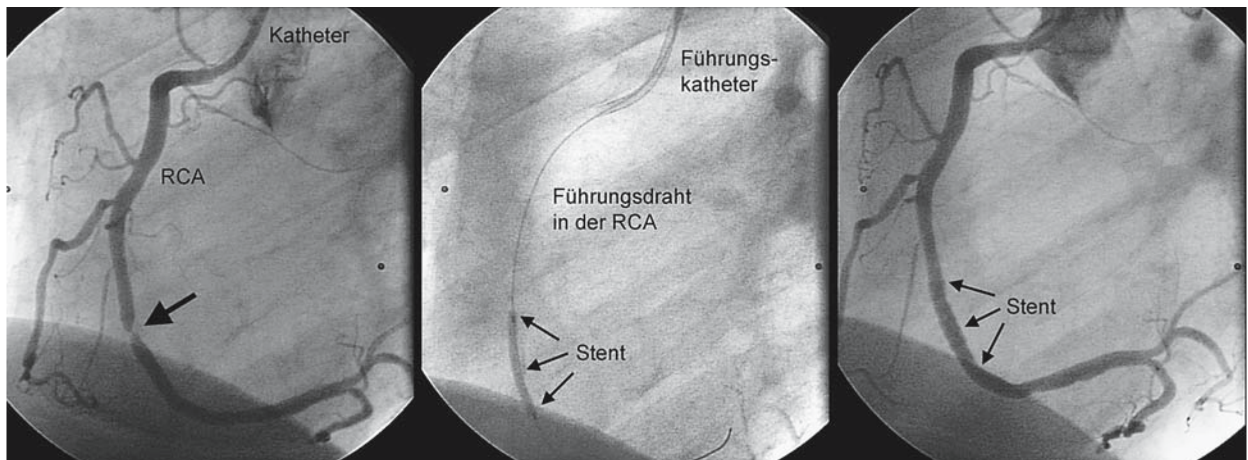


Abb. 1.117. Primäres Stenting einer 90%igen Stenose der rechten Koronararterie bei einem 68-jährigen Patienten mit progredienter belastungsabhängiger Angina-pectoris-Symptomatik

gegeben werden, nicht aber in Kombination mit β-Blockern. Bei instabiler Angina pectoris sind Calciumantagonisten kontraindiziert.

Antikoagulation:
Inhibitoren der Thrombozytenaggregation:
- **Acetylsalicylsäure (ASS):** Inaktiviert die Cyclooxygenase der Thrombozyten und setzt dadurch ihre Aggregationsneigung herab. Ausgedehnte Studien haben gezeigt, dass ASS das Fortschreiten der koronaren Herzkrankheit verzögern und das Infarktrisiko verkleinern kann. Je schwerer die Angina pectoris, desto dringender ist ASS (100–200 mg/Tag) indiziert.
- **Clopidogrel** und das **analoge Ticlopidin:** Hemmen die Bildung von Fibrinbrücken zwischen den Plättchen und damit die Thrombenbildung. Gegen Ticlopidin entwickelt sich häufig eine Allergie.

Inhibitoren der Blutgerinnung:
- **Phenprocoumaron, Warfarin:** Angezeigt, wenn Aggregationshemmer nicht vertragen werden.
- **Heparine:** Für die Soforttherapie der instabilen Angina pectoris, bei der sich oft eine Plaquethrombose entwickelt.

Revaskularisation
Indikation: Im Prinzip bei jeder symptomatischen koronaren Herzkrankheit, wenn die Koronarangiographie eine bedrohliche Stenosierung aufdeckt. Das gilt auch für Fälle mit stummer Ischämie. Die zur Verfügung stehenden Methoden haben sehr hohe Erfolgsquoten bei niedrigem Risiko und sind auch im höheren Alter anzuwenden.

Perkutane koronare Revaskularisation (PCR)
Erstmals 1977 von Grüntzig durchgeführt, kommt sie dank vieler technischer Verbesserungen jetzt häufiger zum Einsatz als die Bypass-Operation. Letztere wird in den meisten Fällen bei Hauptstammstenose der LCA und multiplen Stenosen angewandt, ferner bei vitalem Myokard distal von Totalverschlüssen und verkalkten ungünstig gelegenen Stenosen. Bei Stenosen, die beiden Methoden zugänglich sind, ist die Mortalität vergleichbar, die Restenoserate aber für die PCR (mit unbeschichteten Stents) deutlich höher (20–50% versus 7–10%). Restenosen lassen sich aber meistens wieder eröffnen. Als Sofortmaßnahme ist der PCR bei instabiler Angina pectoris angezeigt.

Ballonkatheter: Die zuerst eingeführte, als perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA) bezeichnete Methode. Ein Katheter mit aufblasbarem länglichem Ballon an der Spitze wird über die Fermoralarterie mit einem Führungsdraht in die Koronararterie vorgeschoben. Der im stenosierten Lumen platzierte Ballon wird dann für 1–3 Minuten mit 2–20 atm aufgeblasen. Der Dilatationserfolg ist fast immer mit einer lokalen Dissektion der Gefäßwand verbunden, wie sich durch intrakoronare Ultraschalluntersuchung nachweisen lässt. Die Wandschädigung führt in 3% der Fälle zum akuten thrombotischen Gefäßverschluss und einer hohen Restenoserate (bis 40% in 6 Monaten).

Stentimplantation (Abb. 1.117): Ein kollabiertes, auf einen Ballon montiertes Drahtgeflecht wird mit einem Katheter in den stenosierten Gefäßabschnitt eingeführt und durch Aufblasen des Ballons zur Entfaltung gebracht. Wandläsionen entstehen dabei kaum. Die Restenoserate sinkt um die Hälfte. Dennoch entstehende Restenosen basieren auf neointimaler Hyperplasie, die neuerdings durch intrakoronare β- oder γ-Bestrahlung gehemmt werden kann. Der Dilatation folgt eine 4-wöchige Nachbehand-

lung mit ASS (100 mg/Tag) und Clopidogrel (75 mg/Tag). ASS wird langfristig weiter verordnet. Inzwischen werden 70–80% aller dilatierenden Eingriffe mit der Stenttechnik durchgeführt.

Medikamente freisetzende Stents (Drug eluting stents): Es handelt sich um Stents, die mit einem Polymer beschichtet sind, aus dem über einige Wochen zytostatische und immunsuppressive bzw. antiproliferative Substanzen freigesetzt werden. Sie können, wie sich gezeigt hat, die zur Restenose führende Proliferation der Neointima in dilatierten Stenosen supprimieren, wenn auch nicht ganz verhindern. Der CYPHER-Stent eluiert Sirolimus, das die durch Wachstumsfaktoren und Zytokine induzierte Zellproliferation hemmt. In der SIRUS-Studie an 1058 Patienten betrug nach 8 Monaten das Zielgefäßversagen (Revaskularisierungsbedarf, Herzinfarkt, Tod) mit dem CYPHER-Stent 8,6%, mit unbeschichtetem Stent dagegen 21%. Der TAXUS-Stent setzt aus einem Polymer den Mitoseinhibitor Paclitaxel frei und erzielt ähnlich günstige Ergebnisse. Die Entwicklung auf diesem Gebiet geht weiter. Nach DE-Stentimplantation ASS+Clopidogrel für 6 Monate.

Brachytherapie bei In-Stent-Stenosen: Zur Verhütung von Restenosen hat man eine katheterapplizierte lokale Radiotherapie angewandt. In den dilatierten Stenosebereich im Stent wurden bei liegendem Katheter für kurze Zeit Isotope mit Gamma- oder Betastrahlung eingebracht. Mit dieser Methode senkte sich die Restenoserate um bis zu 50%. Der günstige Effekt hielt häufig jahrelang an. Da ein aufwendiger Strahlenschutz erforderlich ist, benutzt man meistens die Drug-eluting-Stents auch zur Therapie der In-Stent-Stenosen.

Chirurgische Revaskularisierung

Indiziert vor allem bei mindestens 50%iger Hauptstammstenose und bei komplizierten multiplen Stenosen:
- **Aortokoronarer Venenbypass mit V. saphena magna (ACVB):** In der Regel sind mehrere Stenosen zu überbrücken. Das kann mit Einzeltransplantaten (single grafts) mit zweifachem Anschluss eines y-förmigen Transplantats (jump-graft) oder mit einem sequenziellen Bypass (sequential graft) geschehen, bei dem mit einer Vene mehrere Arterien distal der Stenose anastomosiert werden.
- **A.-mammaria-interna-Bypass (IMA-Bypass):** Anastomosierung der linken IMA (LIMA) hauptsächlich mit dem R. descendens anterior (RIVA) der LCA, aber auch mit dem linken R. circumflexus. Für Stenosen der RCA kann die rechte IMA (RIMA) verwendet werden. Bei gut zugänglichem RIVA lässt sich der Eingriff auch mit minimal invasiver Technik durchführen, also ohne Herz-Lungen-Maschine.

Ergebnisse: Die Operationsletalität beträgt mit beiden Methoden in unkomplizierten Fällen 2%, bei perioperativen Infarkten 4%. Sie ist höher, wenn im kardiogenen Schock operiert werden muss. Nach 8–10 Jahren sind 80% der Mammaria-Implantate offen, aber nur 40–50% der V.-saphena-Segmente.

1.15.3 Stumme Ischämie

Die Schmerzlose myokardiale Ischämie ist ein häufiges Phänomen. Es kann dazu führen, dass eine koronare Herzkrankheit ganz übersehen oder in ihrem Schweregrad unterschätzt wird. Man hat die stumme Ischämie in 2 Typen unterteilt:
- **Typ I:** Patienten mit obstruktiver koronarer Herzkrankheit, die zu keiner Zeit anginöse Schmerzen haben. Bei ihnen ist das erste Symptom der Myokardinfarkt und selbst dieser kann stumm verlaufen. Die Ischämie lässt sich aber bei einer Vorsorgeuntersuchung im Belastungs-EKG nachweisen.
- **Typ II:** Patienten mit symptomatischer koronarer Herzkrankheit, bei denen auch stumme Ischämien beobachtet werden. Schon beim Belastungs-EKG treten oft ischämische ST-Senkungen auf, ohne dass Schmerzen angegeben werden. Besonders eindrucksvoll haben Untersuchungen mit dem ambulatorischen oder Langzeit-EKG gezeigt, dass manche ST-Senkungen von anginösen Schmerzen begleitet werden, andere jedoch nicht. Beschwerdefreiheit ist demnach kein Indiz für eine optimale antiischämische Therapie. Medikamentös lassen sich auch die stummen Ischämien zum Verschwinden bringen.

Mechanismen der stummen Ischämie

Folgende Möglichkeiten werden diskutiert:
- Bei sehr langsamer Progredienz einer Eingefäßstenose können durch simultane Ausbildung von Kollateralen Beschwerden ausbleiben.
- Bei Diabetikern lässt sich Schmerzfreiheit mit autonomer Neuropathie erklären.
- Patienten mit stummer Ischämie haben auch für andere Schmerzformen eine hohe Schwelle.
- Solche Patienten produzieren reichlich endogene Opioide (Endorphine).
- Patienten mit stillen Ischämien vom Typ II nehmen erst höhergradige Ischämien als Schmerzen wahr.

1.15.4 Mikrovaskuläre Ischämie (»Syndrom X«)

Definition. Angina pectoris und objektivierbare myokardiale Ischämie bei normalem Koronarangiogramm, also ohne Stenose der epikardialen Kranzarterien.

Ätiologie und Pathogenese. Inadäquate vasodilatatorische Reserve der myokardialen Mikrozirkulation, wahrscheinlich durch eine Dysfunktion des Endothels. Die Ursache ist ungeklärt. Als sekundäres Phänomen kommt diese Störung bei Hypertonie mit Linkshypertrophie vor.

Klinik. Das Syndrom wird bei 25% der Patienten beobachtet, die wegen stabiler Angina pectoris eine Koronarangiographie erhalten. Meistens handelt es sich um Frauen in der Prämenopause.

Symptome sind typische Anfälle von Angina pectoris bei körperlicher Belastung und Erregungszuständen (Adrenalinausschüttung), die zu erhöhtem myokardialen O_2-Verbrauch führen. Die Patienten sind oft psychisch labil und verängstigt.

Diagnostik. Ruhe-EKG meistens normal. Im Belastungs-EKG typische ischämische ST-Senkung. Auch ohne ST-Senkung kann eine Ischämie vorliegen, wie Stressechokardiographie und Thallium-Szintigraphie gezeigt haben. Gesichert wird die Diagnose durch das negative Koronarangiogramm.

Therapie und Prognose. Im Anfall hilft Nitroglycerin sublingual. Nitrate steigern aber die Belastungstoleranz nicht. Vorbeugend sind β-Blocker oder Calciumantagonisten indiziert, aber auch ACE-Blocker und Statine. Die Prognose ist sehr gut. Myokardinfarkte treten nicht auf. Im Verlauf kann es aber zu fokalen Fibrosierungen kommen.

1.15.5 Akuter Myokardinfarkt

Definition. Regionale ischämische Nekrose des Herzmuskels meistens auf dem Boden einer koronaren Atherosklerose. Infarkte ohne koronare Atherosklerose sind sehr selten.

Nomenklatur

Die praktischen Richtlinien des American College of Cardiology und der American Heart Association gehen in Übereinstimmung mit der Europäischen und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie vom klinisch zu konstatierenden akuten koronaren Syndrom (ACS) aus, das dann mit EKG (12 Ableitungen) und Biomarkern (Troponin, CK) wie folgt zu differenzieren ist:

- **ACS mit ST-Hebung:** Diagnose Myokardinfarkt (STEMI), mit Q-Zacke (QwMI) oder ohne Q-Zacke (NQMI). Die frühere Unterscheidung von transmuralem und nichttransmuralem Infarkt aufgrund einer Q-Zacke im ersten Fall ist unsicher und für die Therapie nicht relevant. Da in jedem Fall ein Koronarverschluss anzunehmen ist, sind die Patienten Kandidaten für eine rasche Reperfusion (Fibrinolyse oder PTCA).
- **ACS ohne ST-Hebung:** Es kann sich um einen Myokardinfarkt handeln (NSTEMI) oder um eine instabile Angina pectoris. Die Entscheidung fällt nach dem Troponinspiegel im Serum. Selten treten beim NSTEMI Q-Zacken auf, die einen Infarkt beweisen. Patienten mit ACS ohne ST-Hebung sind keine Kandidaten für eine Fibrinolyse. Sie werden antiischämisch behandelt und bei hohem Risiko (Troponin-Erhöhung, ST-Senkung >0,1 mV, hämodynamische Instabilität, Rhythmusinstabilität, Diabetes) umgehend der Koronarographie, ggf. einer PTCA zugeführt.

Pathogenese und Pathologie. Der akute Infarkt mit ST-Hebung entsteht in über 90% der Fälle durch eine frische Koronarthrombose, auf dem Boden eines rupturierten atherosklerotischen Plaques. Bei langsam verlaufendem Verschlussprozess kann durch Kollateralenentwicklung ein Infarkt ausbleiben. Andere Ursachen des akuten Koronararterienverschlusses: persistierender Gefäßspasmus, Koronararterienembolie (z.B. bei Endokarditis), Arteriitis, Traumen mit lokaler Thrombose. Der Infarkt ohne ST-Hebung entsteht durch anhaltende Ischämie der subendokardialen Region bei fortgeschrittener koronarer Atherosklerose und geht nicht immer mit einem akuten koronaren Syndrom einher. Ischämische Läsionen werden nach 20–120 Minuten irreversibel. Etwa am 4. Tag nach Infarkteintritt beginnt der Abtransport der nekrotischen Muskelfasern. Nach der 4. bis 6. Woche hat sich in der Infarktzone eine stabile Bindegewebenarbe mit eingestreuten Muskelfasern gebildet. Komplikationen: Herzwandruptur, Septumruptur, Papillarmuskelabriss, ventrikuläres Aneurysma, wandständige Thromben mit Embolisierung.

Topographie und Terminologie. Myokardinfarkte sind in der Regel auf das Versorgungsgebiet der verschlossenen bzw. stenosierten Koronararterien und auf den linken Ventrikel beschränkt. Nur in 10% der Fälle ist der rechte Ventrikel mitbetroffen (bei 30% der Fälle von posteroinferiorem Infarkt). Die Bezeichnungen Vorder-, Seiten- und Hinterwandinfarkt beziehen sich deshalb nur auf den linken Ventrikel, nicht auf das Herz als Ganzes (▣ Abb. 1.118):

- **Vorderwandinfarkte:** Betreffen das Versorgungsgebiet des R. interventricularis anterior der linken Koronararterie (RIVA): Vorderwand, vordere Seitenwand, und Spitze des linken Ventrikels, dazu die vorderen 2/3 des Septums. Zu unterscheiden sind:
  - **Vorderwandspitzeninfarkt (▣ Abb. 1.118a):** Ausgedehnter Vorderwandinfarkt bei proximalem RIVA-Verschluss.
  - **Anteroseptaler Infarkt (▣ Abb. 1.118b):** Rudimentärer supraapikaler Vorderwandinfarkt durch Verschluss septaler Äste des RIVA. Spitze und Seitenwand sind nicht betroffen.
  - **Apikaler Infarkt (▣ Abb. 1.118c):** Kleiner auf die Ventrikelspitze beschränkter Infarkt durch Verschluss im distalen Segment des RIVA.
- **Seitenwandinfarkte:** Betreffen Teile des Versorgungsgebietes des R. circumflexus der linken Koronararterie (RCX) oder den R. diagonalis des RIVA. Zu unterscheiden sind:
  - **Vorderer Seitenwandinfarkt (▣ Abb. 1.118d):** Anterolateraler Infarkt durch Verschluss des R. diagonalis des RIVA oder des R. marginalis des RCX.
  - **Hinterer Seitenwandinfarkt (▣ Abb. 1.118e):** Posterolateraler Infarkt durch Verschluss des RCX.
- **Hinterwandinfarkte** (▣ Abb. 1.118f): Betreffen das Versorgungsgebiet der rechten Koronararterie, beim Linksversorgungstyp das des RCX. Zu unterscheiden sind:
  - **Posteroinferiorer Infarkt:** Diaphragmaler Infarkt, lokalisiert in der dem Zwerchfell anliegenden inferioren Hinterwand. Verschluss des R. posterolateralis der RCA, seltener aus dem RCX.

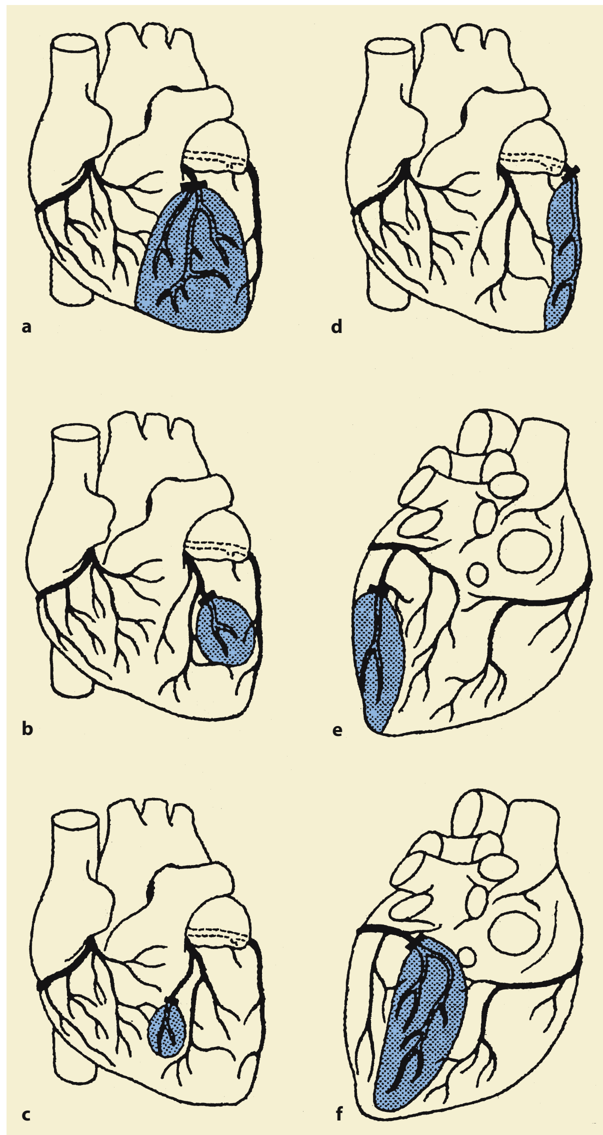


Abb. 1.118. Topographie des Herzinfarktes

- **Posteriorer Infarkt:** strikter posteriorer oder posterobasaler Infarkt, lokalisiert im freien, superioren Teil der Hinterwand. Verschluss der RCA bzw. des R. interventricularis posterior. Der rechte Ventrikel kann mitbetroffen sein.

Pathophysiologie.

Störungen der Ventrikelfunktion: Frisch infarzierte Myokardareale werden akinetisch oder dyskinetisch, d.h. in der Systole nach außen gedrängt. Die Auswirkungen auf die Pumpfunktion des linken Ventrikels hängen vom prozentualen Verlust an kontraktiler Substanz ab: Herabsetzung der Ejektionsfraktion (ab 10%), Zunahme von enddiastolischem Druck und Volumen durch Störung der systolischen Funktion (ab 15%), klinische Symptome der Herzinsuffizienz (ab 25%), kardiogener Schock (ab 40%). Bei großen Infarkten sinkt mit dem Schlagvolumen der Blutdruck und damit der koronare Perfusionsdruck, wodurch die Ischämie zunehmen kann. Zugleich vergrößert die Ventrikeldilatation das Afterload und damit den myokardialen O_2-Verbrauch, der zusätzlich durch kompensatorische Sympathikusstimulation ansteigt. So kann ein Circulus vitiosus mit progredienter Linksinsuffizienz zustande kommen. Zusätzliche mechanische Belastungen entstehen bei Mitralinsuffizienz durch Papillarmuskelabriss und bei Septumperforation.

Störungen des Herzrhythmus: Kammerflimmern ist die häufigste Todesursache im Frühstadium des Myokardinfarktes und auch im Folgestadium zu fürchten. Ihm gehen oft ventrikuläre Extrasystolen und Kammertachykardien voraus. Auch supraventrikuläre Arrhythmien kommen vor. Pathogenetische Faktoren für die elektrische Instabilität sind ischämisch bedingte Potenzialverluste der ruhenden Fasern des Arbeitsmyokards bzw. der Leitungsbahnen. Es entstehen dadurch Verletzungsströme und Reentrykreise. An der ischämischen Schädigung sind Effekte der Hypoxie (Azidose, zelluläre Kaliumverluste) beteiligt. Hinzu kommen lokale Katecholaminfreisetzung und zirkulierende freie Fettsäuren in erhöhter Konzentration. Funktionsstörungen des Sinusknotens und Leitungsstörungen im AV-Knoten sind überwiegend beim Hinterwandinfarkt anzutreffen, weil diese Strukturen meistens von der rechten Koronararterie perfundiert werden. Blockierungen der Tawara-Schenkel findet man in der Regel beim Vorderwandinfarkt, da der größte Teil des Septums im Versorgungsbereich des RIVA liegt.

Klinik.

Anamnese: Bei etwa 50% der Patienten beginnen die Infarktsymptome in Ruhe, bei 8% aus dem Schlaf heraus, woran zu erkennen ist, dass Plaqueruptur und Thrombose belastungsunabhängig vorkommen. Nur bei 13% der Patienten tritt der Infarkt im Anschluss an schwere körperliche Anstrengung auf. Eine vorbestehende stabile Angina pectoris wird von 20–60% der Patienten angegeben. Etwa ein Viertel der nicht tödlichen Infarkte verläuft stumm oder führt die Patienten nicht zum Arzt.

Symptome: Der Infarktschmerz ist meistens von höchster Intensität und in der Tiefe hinterm Sternum lokalisiert. Ausstrahlungen können in den linken Arm, ins Epigastrium, in die Nackenregion und in den rechten Arm erfolgen. Der Schmerz ist anhaltend und spricht nicht auf Nitrate an, denn aus dem ischämischen ist ein Nekroseschmerz geworden. Er kann von Schwäche und Atemnot begleitet sein. Beim Hinterwandinfarkt kommen neben epigastrischer Schmerzlokalisation Übelkeit, Erbrechen und Stuhldrang als vagale Reflexe vor. Selten ist das Initialsymptom eine vagovasale Synkope mit extremer Bradykardie.

Diagnostik.

Körperliche Untersuchung

Die Patienten erscheinen gewöhnlich schwerkrank, sind durch Schmerz und Angst stark erregt und motorisch unruhig. Eine Linksinsuffizienz gibt sich durch kompensatorische Sympathikusstimulation mit Hautblässe, kaltem Schweiß und Tachykardie zu erkennen. Es kann eine Lungenstauung mit Dyspnoe, Stauungshusten und Katarrh über den basalen Lungenabschnitten vorliegen. Blutdruck und Pulsfrequenz sind erregungsbedingt erhöht, manchmal normal oder herabgesetzt. Patienten mit verengten Hirngefäßen können durch die Hypotonie einen zerebralen Insult erleiden. Ein Absinken des systolischen Drucks unter 90 mmHg ist schockverdächtig. Für einige Tage kann sich leicht- bis mittelgradiges Fieber einstellen.

Über der Herzspitze kann eine abnorme Pulsation zu tasten sein. Oft ist der 1. Herzton abgeschwächt und ein 3. Herzton zu hören. Am 2. oder 3. Tag tritt in etwa 20% der Fälle ein Perikardreiben auf.

EKG

Das EKG beweist nicht immer sofort, aber meistens innerhalb von Stunden das Vorliegen eines Myokardinfarktes und erlaubt seine Lokalisation.

Allgemeine EKG-Veränderungen beim akuten Infarkt:
Jede Phase des EKG ist auf bestimmte Weise betroffen:

- **Erregungsausbreitung (QRS):** Das infarzierte Gebiet ist elektrisch inert. Da die Verbindungen zur gesunden Umgebung unterbrochen sind, leitet es keinen Strom mehr und kann mangels intakter Zellen auch nicht mehr elektrisch erregt werden. Damit entfallen an dieser Stelle bei der Erregungsausbreitung die positiven Partialvektoren, und es kommt ein entgegengerichteter negativer Summationsvektor zustande, der sich in den Extremitätenableitungen als Q-Zacke, in den Brustwandableitungen als R-Verlust dokumentiert. Wenn sich der ursprünglich positive Initialvektor im Infarktgebiet nur verkleinert, aber nicht negativ wird, resultiert eine R-Reduktion. Q-Zacken und R-Verlust sind sichere Nekrosezeichen. Da sie in einigen Fällen ausbleiben, unterscheidet man zwischen Q-Zacken-Infarkt und Nicht-Q-Zacken-Infarkt. Beide können transmural oder nichttransmural sein. Deshalb wurde die frühere Einteilung in transmuralen und nichttransmuralen Infarkt aufgegeben.
- **Stadium der Vollerregung (ST-Strecke):** Das EKG des frischen Infarktes zeigt eine vom absteigenden R-Schenkel hochabgehende starke ST-Hebung, die eine Kuppel- oder Plateauform aufweist und die T-Zacke einbezieht (monophasische Deformierung). Dieses Phänomen geht nicht vom nekrotisierten Infarktareal, sondern von der angrenzenden ischämisch geschädigten Verletzungszone aus. Es basiert auf einem Verletzungsstrom während der Vollerregung oder in der Diastole. Die ST-Hebung ist ein reversibles Ischämiezeichen, kein Indiz für eine Nekrose.

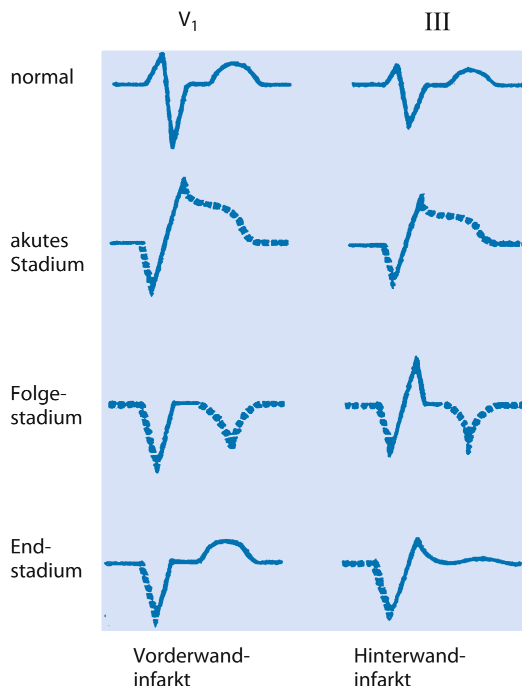


Abb. 1.119. Infarktstadien im EKG

- **Erregungsrückbildung (T-Abschnitt):** Im ischämischen Frühstadium, das meistens nicht erfasst wird, überhöhtes T wegen Verspätung der Repolarisation in der ischämischen Innenschicht. Sobald die Ischämie auch die Außenschicht erfasst, dreht sich der T-Vektor und die T-Zacke wird negativ. Im Verlauf nimmt die T-Negativität allmählich ab. Eine flache T-Negativität kann langfristig bestehen bleiben.

Stadien des Infarktablaufes:
Repräsentativ sind für den Vorderwandinfarkt die Ableitungen V_1–V_4, für den Hinterwandinfarkt die Ableitungen II, aVF und III (Abb. 1.119).

- **Akutes Stadium:** Monophasische Erhöhung des ST-T-Abschnittes, gefolgt von der Negativierung des initialen QRS-Vektors (Q-Zacke oder R-Verlust). Letztere fehlt beim Nicht-Q-Zacken-Infarkt, der durch weitere Tests zu sichern ist (▶ unten). Dauer: wenige Stunden bis einige Tage.
- **Zwischen- oder Folgestadium:** Rückbildung der ST-Hebung, die T-Zacke wird spitz-negativ und erscheint gleichschenklig (koronares T). Q-Zacke bzw. R-Verlust unverändert. Dauer: mehrere Tage bis einige Wochen.
- **Endstadium:** Weitgehende, nicht selten aber unvollständige Normalisierung des ST-T-Abschnittes. Tiefes Q und R-Verlust bleiben von seltenen Ausnahmen abgesehen bestehen.

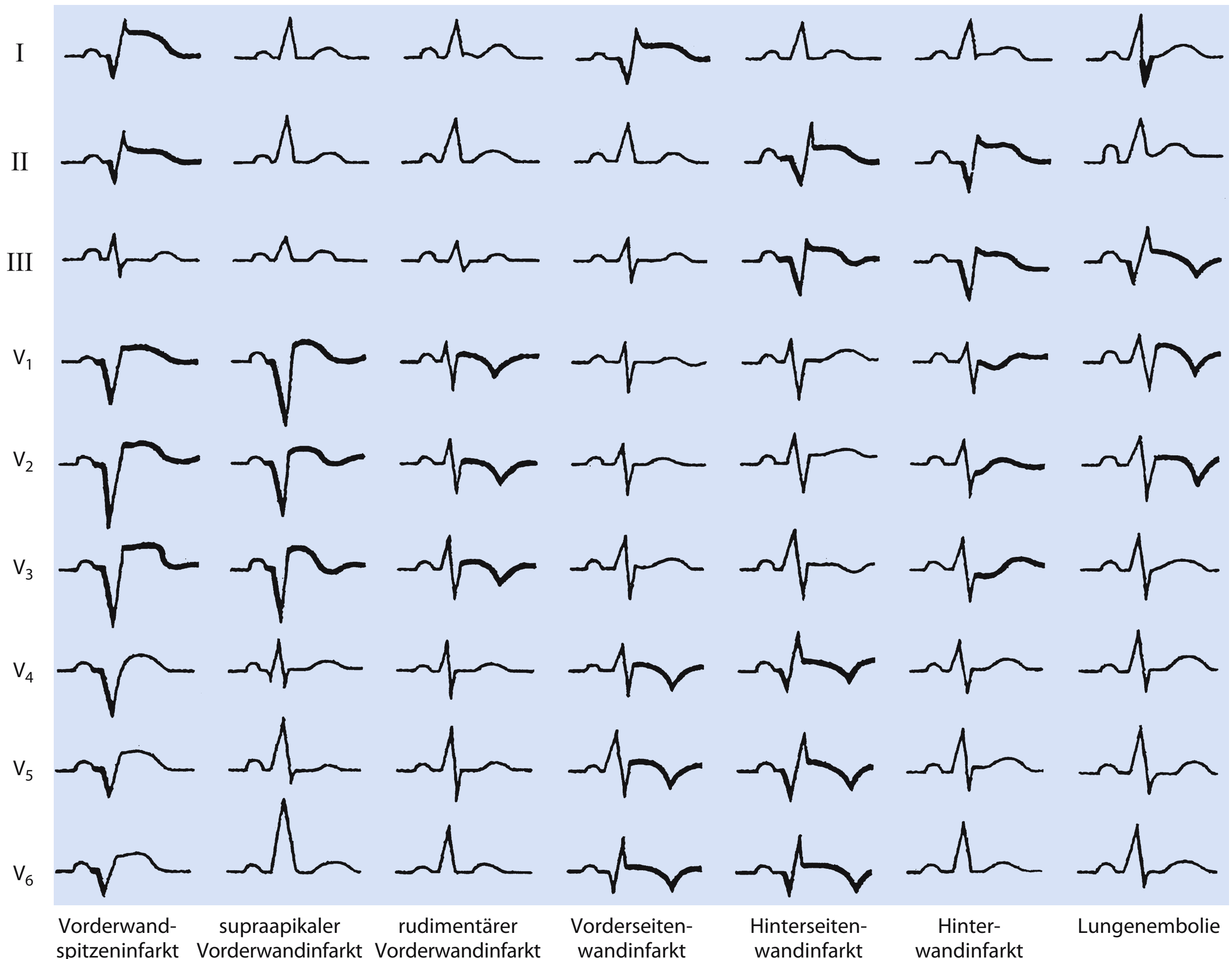


Abb. 1.120. Infarktlokalisation im EKG

Elektrokardiographische Infarktlokalisation:
Die Infarktlokalisationen sind in Abb. 1.120 **dargestellt:**

- **Vorderwandspitzeninfarkt:** Extr. Abl.: Q-Zacke und monophasische ST-T-Deformierung in I und II. BWA: R-Verlust und monophasische ST-T-Deformierung in V_1–V_5.
- **Anteroseptaler Infarkt:** Extr. Abl.: unauffällig. BWA: R-Verlust und monophasische ST-T-Deformierung in V_1–V_3.
- **Apikaler Infarkt:** Extr. Abl.: Q-Zacke und monophasische ST-T-Deformierung in I. BWA: R-Verlust und monophasische ST-T-Deformierung in V_3 und/oder V_4.
- **Vorderseitenwandinfarkt:** Extr. Abl.: Q-Zacke und monophasische ST-T-Deformierung in I. BWA: R-Verlust und ST-T-Deformierung in V_4–V_6.
- **Hinterseitenwandinfarkt:** Extr. Abl.: Q-Zacke und monophasische ST-T-Deformierung in II und III. BWA: Q-Zacken und monophasische ST-T-Deformierung in V_4–V_6.
- **Hinterwandinfarkt:** Extr. Abl.: Q-Zacke und monophasische ST-T-Deformierung in II und III. BWA: ST-Senkung in V_1–V_3.
- **Innenschichtinfarkt:** Oft in fast allen Ableitungen tiefe muldenförmige ST-Senkungen bei erhaltenen R-Zacken. Die Diagnose kann nur im Zusammenhang mit positiven Biomarkern gestellt werden. Es ist ein NSTEMI (► oben).

Labordiagnostik

Kreatininkinase (CK): Sie kommt im menschlichen Organismus in Form von Dimeren der Untereinheiten CK-M (Muskel) und CK-B (Brain) vor, die sich zu 3 Isoenzymen kombinieren können: CK-MM (Skelettmuskeltyp), CK-BB(Gehirntyp) und CK-MB (Herzmuskeltyp). Die CK-Aktivität besteht im Skelettmuskel zu 96% aus dem Isoenzym CK-MM und zu 4% aus dem Isoenzym CK-MB. Dagegen beträgt das Verhältnis CK-MM zu CK-MB im

Herzmuskel 60% zu 40%. In der Regel treten CK-BB-Aktivitäten im Serum nicht auf.

> **Die Gesamt-CK ist in der Diagnostik das Leitenzym. Bei erhöhter Gesamt-CK-Aktivität kann durch Bestimmung des Anteils der CK-MB zwischen Herz- und Skelettmuskelschäden differenziert werden.**

Beim Infarkt liegt der CK-MB-Anteil über 6%. Der Anstieg der CK- und CK-MB-Werte ist 6 Stunden nach Schmerzbeginn signifikant und nach 18–20 Stunden maximal. Zur Norm sinken die Werte nach 48 Stunden ab. Die CK- und CK-MB-Aktivität sollte in Abständen von je 6 Stunden zweimal wiederholt werden, weil dem Anstieg der Aktivitäten höchste Beweiskraft für einen Infarkt zukommt. Fehlerquellen bei alleiniger Bestimmung der Gesamt-CK: Muskeltraumen, i.m. Injektionen, körperliche Anstrengung, Alkoholintoxikation, Lungenembolie. Die Bestimmung der CK-MB-Masse ist zuverlässiger als die der CK-MB-Aktivität.

> **Ein Quotient CK-MB-Masse/CK-Aktivität >2,5 zeigt einen Infarkt an.**

Herzspezifische Troponine: Der **Troponin-Komplex** besteht aus 3 Untereinheiten: **Troponin C** (bindet Ca^{++}), **Troponin I** (bindet an Aktin und hemmt die Aktin-Myosin-Interaktion), **Troponin T** (bindet an Tropomyosin und damit den Komplex an Aktin). Vom herzspezifischen Troponinkomplex (cTn) sind 6% der Untereinheit cTnT und 3% der Untereinheit cTnI im Zytoplasma gelöst. Beide steigen im Serum beim Myokardinfarkt auf das 20fache an, wobei der Normalwert dicht an der Nachweisgrenze liegt. Eine signifikante Erhöhung ist schon nach 3 Stunden nachweisbar und am Krankenbett mit einem einfachen qualitativen Schnelltest zu eruieren. Beim STEMI ist das Testergebnis nicht abzuwarten. Der Test ist hochempfindlich und manchmal schon bei instabiler Angina pectoris deutlich positiv, als Beweis für Mikronekrosen in diesen Fällen. Erhöhte Werte bleiben beim cTnI 7–10 Tage, beim cTnT 10–14 Tage bestehen, so dass auch länger zurückliegende Schmerzereignisse als Infarkte identifiziert werden können. Durch den Troponin-Test ist die CK-Bestimmung für die Infarktdiagnose überflüssig geworden. »Falsch« positive Werte kommen vereinzelt bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin >2,5 mg(dl) vor, auch bei anderen Krankheiten mit Myokardzellschädigung (z.B. Myokarditis, Lungenembolie, dekompensierte Herzinsuffizienz, Kontusio cordis, Transplantatabstoßung).

Unspezifische Parameter: Anstieg der Enzyme GOT und LDH und der Blutsenkungsgeschwindigkeit. Leukozytose (bis 15000/mm^3). Das Gesamtcholesterin kann absinken, der Nüchternblutzucker steigen.

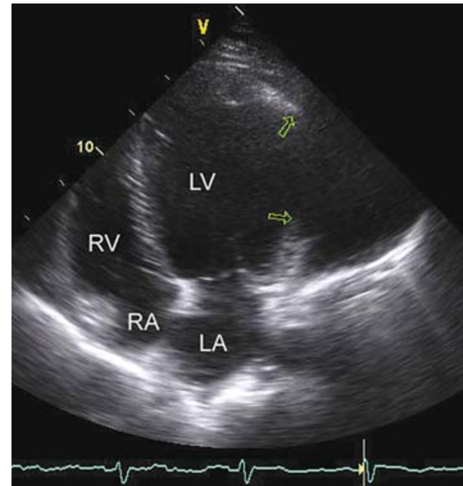


Abb. 1.121. Echokardiographischer 4-Kammerblick bei einem 59-jährigen Patienten mit überlebter gedeckter Ventrikelperforation nach protrahiertem Hinterwandinfarkt, die erst 4 Monate später diagnostiziert und operativ mittels Resektion u. Patchübernähung therapiert wurde

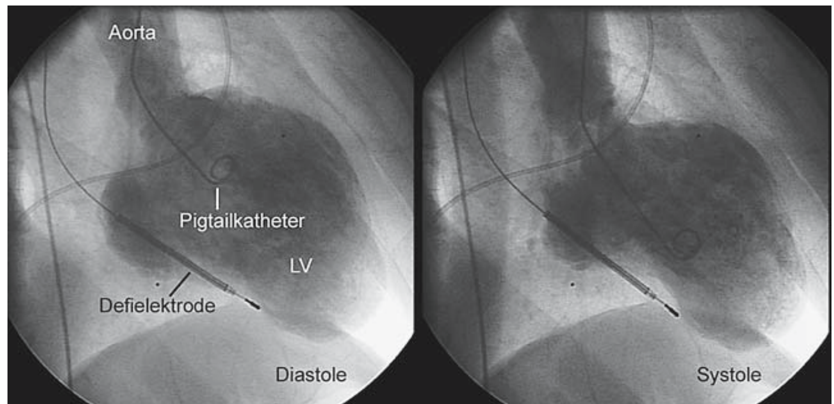


Abb. 1.122. Lävokardiographie eines 49-jährigen Patienten mit implantiertem Defibrillator (LV-EF: 25%), der nach Vorderwandinfarkt ein großes Vorderwandspitzenseptumaneurysma ausgebildet hat

Diagnostik mit bildgebenden Verfahren

Echokardiographie: Im 2-D-Echo sind stets regionale Kontraktionsanomalien (Hypokinesie, Akinesie oder Dyskinesie) zu erkennen. Schnell lässt sich die linksventrikuläre Funktion beurteilen (Ventrikeldurchmesser, Ejektionsfraktion), deren Absinken prognostisch ungünstig ist. Erkannt werden wandständige Thromben, Aneurysmen, Perikardergüsse und Perforationen (Abb. 1.121). Mit dem Farbdoppler lassen sich Septumperforation und Mitralinsuffizienz durch Papillarmuskelabriss diagnostizieren. Erschwert wird die Beurteilung, wenn alte Infarktnarben vorliegen.

Ventrikulographie: Erfasst regionale Hypokinesien des linken Ventrikel und Aneurysmen (Abb. 1.122).

MRT (nach KM-Gabe): Nachweis von Infarktnarben und wandständigen Thromben (Abb. 1.123).

Röntgenaufnahme des Thorax: Bei der Erstuntersuchung häufig normal, auch wenn das enddiastolische Volumen des linken Ventrikels erhöht ist. Kardiomegalie und Lungenstauung können sich mit einer Latenz von 12–24 Stunden entwickeln und sind als Zeichen der Linksinsuffizienz prognostisch ungünstig.

Szintigraphische Untersuchungen: Infarktszintigraphie mit ^{99m}Tc-Pyriphosphat zur selektiven Darstellung des Infarktes bei einem Infarktalter von 24–96 Stunden. Geeignet zur genauen Lokalisation und Größenbestimmung.

Therapie.

In der Prähospitalphase

Ein Herzinfarkt ist zu vermuten, wenn ein Anfall von schwerer Angina pectoris nicht auf sublinguales Nitroglycerin anspricht.

Am besten ist es, dem Patienten einen venösen Zugang zu legen, zur Schmerzstillung Morphium zu geben und 500 mg ASS und falls zur Hand 5000 IE Heparin (oder 30 mg Enoxaparin i.v + 1 mg/kg s.c.) zu injizieren. Schnellstmöglich ist der **Transport in die Klinik** zu veranlassen, der dann vom Arzt zu begleiten ist. Die Mortalität des akuten Myokardinfarktes beträgt rund 30%, wobei die Hälfte der Todesfälle vor der Ankunft im Krankenhaus eintritt, gewöhnlich durch Kammerflimmern. Der Rettungswagen sollte daher mit EKG und Defibrillator ausgestattet sein.

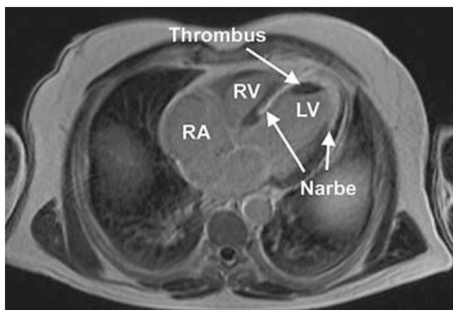


Abb. 1.123. MRT (nach KM-Gabe) eines 51-jährigen Patienten mit erlittenem Vorderwandinfarkt, Ausbildung einer Vorderwandnarbe u. eines apikalen Ventrikelthrombus

In der Hospitalphase

Um keine Zeit zu verlieren, werden viele Patienten mit dem Rettungswagen in eine Klinik eingeliefert, ohne dass sie ein Arzt gesehen hat. Die **Erstversorgung** hat dann auf der **Intensivstation** stattzufinden, wo alle Möglichkeiten zur Kreislaufüberwachung gegeben sind. Die **Ziele** sind: Schmerzbefreiung, hämodynamische Stabilisierung, Begrenzung der Infarktgröße und Beherrschung der Komplikationen, besonders der Rhythmusstörungen.

Schmerzbekämpfung

Die Scherzbekämpfung ist die erste und wichtigste Maßnahme.

Mittel der Wahl ist **Morphium:** 2–4 mg i.v. alle 5 Minuten, bis zum Wirkungseintritt. Mit dem Schmerz geht auch der erhöhte Sympathikustonus zurück, der den O_2-Verbrauch des Myokards steigert. Bei Auftreten von Übelkeit ist Dimenhydrinat (Supp.), bei vagotoner Bradykardie Atropin (0,5 mg i.v.) indiziert.

Acetylsalicylsäure (ASS)

Sofort 500 mg i.v. oder eine Kautablette (160–325 mg) zur bukkalen Resorption verabreichen und diese Dosis täglich wiederholen. Nach großen Studien senkt ASS die Infarktmortalität in den ersten 35 Tagen signifikant, wahrscheinlich durch Herabsetzung des Thromboxan-A_2-Spiegels im Blut. Zusätzlich kann Clopidogrel gegeben werden.

Nitroglycerin

Auch wenn es den Infarktschmerz nicht beseitigt, hat es Vorteile. Es senkt den Blutdruck und durch venöses Pooling das Präload. Damit wird der myokardiale O_2-Verbrauch reduziert. Außerdem erweitert es infarktnahe Gefäße. Man gibt 3 Dosen von 0,4 mg sublingual im Abstand von je 5 Minuten. Bei günstigem Ansprechen kann im Falle erneuter Verschlimmerung eine Infusion (0,5–1,0 mg/Std.) angeschlossen werden. Kontraindikationen: systolischer Blutdruck <100 mmHg, rechtsventrikulärer Infarkt mit Halsvenenstauung.

β-Rezeptorenblocker

Indiziert bei Patienten mit Tachykardie und Hypertonie ohne akute Dekompensationszeichen. Sie reduzieren den O_2-Verbrauch, Infarktgröße und die Häufigkeit ventrikulärer Arrhythmien. **Dosis:** Metoprolol in Einzeldosen von 5 mg alle 2–5 Minuten bis zu 3 Dosen, danach orale Weiterbehandlung mit 1–2×50–100 mg/Tag. Der Blutdruck soll nicht unter 100 mmHg sinken, die Pulsfrequenz nicht unter 60/min.

Thrombolyse

Indikation: Zur Reperfusion nur indiziert, wenn kein Katheterlabor zur Verfügung steht bzw. bei zu langem Transportweg (>1 h). Ferner nur beim Infarkt mit ST-Hebung. Infarktpatienten mit ST-Senkung und erhöhten Markern erhalten antiischämische Mittel (s. oben) und Heparine (5000 IE unfraktioniertes Heparin i.v. oder Enoxaparin 30 mg i.v. plus 1 mg/kg s.c.). Bei fehlendem Lyseerfolg, erneuter oder progredienter Angina pectoris umgehende PTCA.

Thrombolytische Substanzen: Ihr Wirkungsmechanismus wird im ▶ Kap. 7, Abschnitt Thrombophilie beschrieben. Für die Thrombolyse beim Infarkt wird mit Vorteil der **humane nichtantigene Plasminogenaktivator** vom Gewebetyp verwendet, der gentechnologisch hergestellt als **Alteplase** oder **tPA** verfügbar ist. Weniger gebräuchlich sind Streptokinase und Urokinase. **Alteplase-Dosierung:** Bolus von 15 mg, danach 0,75 mg/kg in 30 Minuten (nicht >50 mg), anschließend in der folgenden Stunde 0,5 mg/kg i.v. (Gesamtdosis ≤100 mg). Gleichzeitig wird heparinisiert bis zu einer PTT vom 1,5- bis 2-fachen des Ausgangswertes.

Der thrombolytische Effekt: Gemessen am Rückgang der Mortalität ist ein Thrombolysebeginn innerhalb der ersten Stunde optimal. Doch lässt sich ein so früher Behandlungsbeginn selten realisieren. Deutlich positiv sind die Ergebnisse noch bis zu 6 Stunden nach Symptombeginn. Lohnend können sie noch nach 7–12 Stunden sein, wenn bis dahin eine ST-Hebung bestanden hat. In etwa 30% der Fälle erfolgt innerhalb von 24 Stunden eine Wiedereröffnung des Gefäßes durch spontane Thrombolyse. Die erzielte Reperfusion begrenzt die Infarktgröße, verbessert die Ejektionsfraktion reduziert das vergrößerte enddiastolische Ventrikelvolumen und beseitigt die ST-Hebung. Jenseits des 75. Lebensjahres sind die Erfolge der Thrombolyse bescheiden (10 gerettete Leben auf 1000 Behandlungen). Es besteht vor allem ein erhöhtes zerebrales Blutungsrisiko.

Komplikationen: Blutungen, intrakraniale Hämatome, allergische Reaktionen.

Absolute Kontraindikationen: Hirnblutungen irgendwann, zerebrale Insulte im letzen Jahr, systolischer Blutdruck >180 mmHg, diastolischer Blutdruck >110 mmHg, Verdacht auf Aortendissektion, innere Blutungen.

Relative Kontraindikationen: Antikoagulanzienbehandlung mit Coumarinderivaten (INR >2), vorausgegangene Operation oder Reanimation, hämorrhagische Diathese, Schwangerschaft, hämorrhagische diabetische Retinopathie.

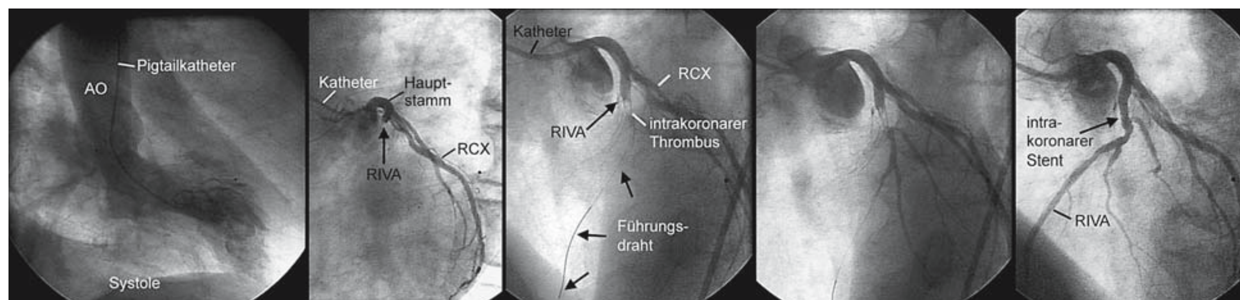
Primäre perkutane koronare Intervention

Die primäre perkutane koronare Intervention (◘ Abb. 1.124) ist eine optimale Sofortmaßnahme bei Infarktpatienten mit ST-Erhöhung. Innerhalb der ersten 5 Stunden mit Ballondilatation und Stent durchgeführt, wird die Infarktgröße auf 10–11% des linken Ventrikels begrenzt. Die Thrombolyse ist weniger effektiv. Verbessert werden Früh- und Spätergebnisse der Infarkttherapie. Der Eingriff wird unter Heparinschutz und Infusion eines GP-IIb/IIIa-Inhibitors (Abciximab) durchgeführt, der sehr effektiv die Thrombozytenaggregation hemmt und die Mikrozirkulation in der Randzone des Infarktes steigert. Nach vorausgegangener Thrombolyse wird eine PTCA nur bei persistierender ST-Hebung und fortdauernder Angina pectoris durchgeführt.

Komplikationen und ihre Therapie

Linksherzinsuffizienz und kardiogener Schock

Infarktareale von 20–25% des linken Ventrikels haben eine deutliche Funktionseinschränkung zur Folge, Areale ab 40% führen zum kardiogenen Schock (Blutdruck <90 mmHg, linksventrikulärer Füllungsdruck >20 mmHg, Herzindex <1,8 l/min/m^2). Durch Thrombolyse und PTCA sind diese Komplikationen erheblich seltener geworden. Die Messung des pulmonalen Kapillardrucks, des Minutenvolumens und des peripheren Widerstandes mit dem Rechtsherzeinschwemmkatheter ermöglicht die rechtzeitige Diagnose und die Steuerung der Therapie, die – wie bei anderen Ursachen der Herzinsuffizienz und des Kreislaufschocks – erfolgt (▶ Kap. 1.9).



◘ **Abb. 1.124.** 61-jährige Patientin mit akutem ST-Hebungsinfarkt über der Vorderwand. Ventrikulographisch ist eine Akinesie der Vorderwand und der Herzspitze zu erkennen. Koronarangiographisch zeigt sich, dass der R. interventricularis anterior (RIVA) proximal verschlossen ist. Mittels Draht, Ballon und Stent kann der RIVA erfolgreich rekanalisiert werden (RCX = R. cirmumflexus)

Digitalisglykoside sind beim Herzinfarkt unwirksam.

Eine notfallmäßige PTCA unter intraaortaler Gegenpulsation kann die Mortalität senken.

Herzwandruptur, Septumdefekt, Papillarmuskelabriss
Schwerste, meist tödliche Komplikationen, bei denen als Ultima ratio eine chirurgische Korrektur zu versuchen ist, wenn die Zeit dazu bleibt (Abb. 1.121).

Arrhythmien
Im Akutstadium droht Kammerflimmern, das auf der Intensivstation schnell durch transthorakale elektrische Defibrillation zu beseitigen ist. Rezidiven kann mit Amiodaron ggf. mit β-Blockern vorgebeugt werden, sofern die Schilddrüsenfunktion normal ist. Sicheren Schutz gibt ein transvenös implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD). Bei ventrikulären Tachykardien >150/min ebenfalls Defibrillation, bei Frequenzen <150/min Amiodaron i.v. (15 mg/min für 10 min, dann 1 mg/min für 6 h, danach 0,5 mg/h für 18h). Supraventrikuläre Tachykardien sind wie üblich zu behandeln, bedrohliche Bradykardien mit Atropin (0,3–0,6 mg i.v. alle 3–10 min), nötigenfalls mit passagerer oder permanenter Schrittmacherimplantation.

Perikarditis
Eine relativ häufige, am Perikardreiben und im Echokardiogramm leicht zu erkennende Komplikation, die nicht mit einem Ischämieschmerz zu verwechseln ist. In solchen Fällen ist mit Antikoagulanzien große Vorsicht geboten, da ein Hämoperikard droht.

Dressler-Syndrom (Postmyokardinfarktsyndrom)
Akutes Krankheitsbild mit stark beeinträchtigtem Allgemeinbefinden, hohem Fieber, Brustschmerz, Perikarditis und Pleuritis, das bei 1–3% der Patienten in einem Abstand von 3 Wochen bis wenigen Monaten nach dem Herzinfarkt auftritt, in seltenen Fällen schon nach einer Woche.

Die Diagnose ergibt sich aus den Symptomen von Perikarditis, Pleuritis, dem Fieber und einer maximalen Blutsenkungbeschleunigung.

Es handelt sich wahrscheinlich um eine **Autoimmunreaktion** gegen perikardiale oder myokardiale Antigene, die durch den Infarkt freigesetzt wurden. **Therapie** der Wahl: Corticosteroide, die prompt zur Besserung führen, manchmal aber wegen Rezidivneigung über längere Zeit in niedriger Dosis weiter verordnet werden müssen. Im Zeitalter der Herzkatheter ist diese Komplikation selten geworden.

Linksventrikuläres Aneurysma
Umschriebene paradoxe Wandbewegung nach außen während der Systole, der eine anatomische Aussackung folgen kann. Die Wand besteht überwiegend aus festem Narbengewebe. Hämodynamisch wird das effektive Schlagvolumem vermindert, weil Blut in das Aneurysma fließt. Die globale Pumpfunktion wird herabgesetzt. Außerdem besteht die Gefahr der Thrombosierung und Embolisierung. Das Aneurysma entwickelt sich innerhalb von Wochen oder Monaten nach dem Infarkt, stellt also eine **Spätkomplikation** da. Bei stärkerer funktioneller Beeinträchtigung des linken Ventrikels muss es chirurgisch reseziert werden.

Nachbehandlung und sekundäre Prävention
Antikoagulation:
Nach den neuesten europäischen Leitlinien sind nach akutem Koronarsyndrom für 9 Monate ASS und Clopidogrel indiziert. Der bewährte Standard ist die unbefristete Gabe von ASS (100 mg/Tag per os). Nicht wenige Patienten reagieren aber auf ASS mit Gastritiden, intestinalen Blutungen und Ulzera. In diesen Fällen ist Marcumar anzeigt (INR 2,0–3,0), das fast immer gut vertragen wird, bei nachlässiger Kontrolle aber zu Blutungen führen kann. Es schützt zugleich vor wandständigen Thromben bei großen Infarktnarben und Aneurysmen.

β-Rezeptorenblocker
Seit der routinemäßigen Anwendung von Thrombolyse und primärer Angioplastie haben sie auf die Infarktmortalität einen geringeren Einfluss als zuvor. Weiterhin sind sie jedoch zur Langzeittherapie nach Infarkt indiziert, sofern keine Kontraindikationen bestehen (Bradykardie, Herzblock, Asthma). Bei Herzinsuffizienz sind β_1-Blocker in langsam steigender Dosierung indiziert (▶ Kap. 1.9).

ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten
Sie reduzieren die Mortalität nach Myokardinfarkt deutlich und sollten schon nach 24 Stunden gegeben werden. Den größten Nutzen haben Patienten mit herabgesetzter linksventrikulärer Funktion. Der systolische Blutdruck sollte aber nicht unter 110 mmHg gesenkt werden.

Statine
Als Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase blockieren sie die Cholesterinsynthese in der Leber und bewirken eine starke Senkung des LDL-Cholesterins im Serum. Mehrere große kontrollierte Studien an Patienten mit koronarer Herzkrankheit haben gezeigt, dass Statine unter Herabsetzung des LDL-Cholesterins das Risiko von kardiovaskulären Ereignissen und des Todes erheblich senken. In der Heart-Protection Study (2002) führt die Reduktion des LDL-Cholesterin um 40 mg/dl zu einer Abnahme der koronaren Ereignisse um 25%. Später wurde nachgewiesen, dass der Effekt auf die ultrasonographische Progredienz der Läsionen und auf klinische Ereignisse bei Absenkung des LDL-Cholesterins auf <70 mg/dl am stärksten ist. Sie wurde mit 80 mg Atorvastatin pro Tag erreicht. Hinzu kommt bei den Statinen, vor allem bei hoch dosiertem Atorvastatin, ein entzündungshem-

mender Effekt, der die Atherombildung additiv hemmt. Als Indikator der Entzündungshemmung erwies sich das C-reaktive Protein (CRP), dessen im Normbereich liegende Serumkonzentration durch Atorvastatin supprimiert wurde. CRP gehört zu den »Akute-Phase-Proteinen«, die von den Leberzellen unter dem Einfluss verschiedener Zytokine vermehrt gebildet werden und die Funktion von Opsoninen haben. Wichtig sind direkte Hinweise auf Angriffspunkte der Statine im Immunsystem. Zum einen hemmen sie die durch Interferon-γ gesteigerte Bildung von MHC-Molekülen der Klasse II, die zur Antigenpräsentation an CD4-T-Lymphozyten und deren Aktivierung dienen (▶ Kap. 8, adaptive Immunität). Zum anderen kann Atorvastatin T-Zellrezeptoren in vitro inaktivieren, indem es der Zellmembran Cholesterin entzieht, das der Verankerung von Co-Rezeptoren dient. Diese Beobachtungen weisen eher auf eine immunsuppressive als auf eine primäre entzündungshemmende Wirkung der Statine hin. Es bleibt zu fragen, ob der Entzug von Membrancholesterin auch für andere Nebenwirkungen der Statine verantwortlich ist. Kürzlich wurde über mehrere Fälle von reversiblem, demenzähnlichem Gedächtnisverlust durch Statine berichtet.

Korrektur der Risikofaktoren

Die Mortalität nach Myokardinfarkt sinkt deutlich, wenn das Rauchen ganz eingestellt und ein erhöhtes LDL-Cholesterin diätisch und medikamentös unter 100 mg/dl gesenkt wird. Sehr wichtig ist eine optimale Diabeteseinstellung (HbA1c <6,5%). Eine Hyperhomozysteinämie sollte durch Vitamin B_{12} und Folsäure beseitigt werden.

Kardiopulmonale Reanimation

Definition. Wiederbelebungsmaßnahmen bei Kreislaufstillstand (Kammerflimmern, pulslose Kammertachykardie, pulslose elektrische Aktivität).

Neue Empfehlungen: Im Advanced Cardiovascular Life Support (ACLS) der American Heart Association (AHA) von 2005 wurden die bisherigen Empfehlungen in mehreren Punkten geändert. Jetzt gilt, dass der ersten Defibrillation 150 Thoraxkompressionen mit Beatmung vorzuschalten sind, wenn der Kreislaufstillstand unbeobachtet eintrat oder länger als 4–5 Minuten zurückliegt. Nach jeder Defibrillation soll der Puls nicht mehr sofort, sondern erst nach weiteren 5 Kompressionszyklen geprüft werden. Außerdem beginnt man die Reanimation stets mit Thoraxkompressionen und nicht mit Atemspenden.

Initiale Diagnostik: Prüfung der Bewusstlosigkeit durch lautes Ansprechen und Schütteln. Überstrecken des Kopfes und Vorziehen des Kinns zur Öffnung der Atemwege. Hören auf Atemgeräusche, achten auf Thoraxbewegungen. Bei Reaktionslosigkeit des Patienten möglichst 2. Person herbeirufen. Sauerstoffgabe, Monitor anschließen.

BLS-(Basic Life Support-)Phasen: Jede Phase dauert 2 Minuten und umfasst 5 Zyklen von je 30 Thoraxkompressionen und 2 Ventilationen. Dazu ist der Kranke auf eine feste Unterlage zu legen.

- **1. BLS-Phase:** Sofortiger Beginn! Zur Herzdruckmassage seitlich vom Patienten knien und dessen Oberkörper freimachen. Handballen in der Mitte des Brustbeins des Patienten aufsetzen. Die zweite Hand unterstützend auf die erste legen und den Brustkorb senkrecht 4–5 cm tief bei gestreckten Armen mit einer Frequenz von 100/min komprimieren. Nach jeweils 30 Kompressionen den Mund auf den des Patienten legen, seine Nase mit zwei Fingern verschließen und 2-mal in die Atemwege des Patienten normal ausatmen. Falls die Beatmung scheitert, Thoraxkompressionen mit einer Frequenz von 100/min forstsetzen. Am Ende der 1. Phase Puls- und Rhythmuskontrolle.
  Bei defibrillationswürdigem Rhythmus: Weiter wie folgt:
  Defibrillator aufladen: In dieser Zeit Fortsetzung von Thoraxkompressionen und Beatmung im unveränderten Rhythmus. Anschließend **Einmal-Defibrillation** (mit monophasischen Defi 360 Joule, mit biphasischem Defi 200 Joule). Danach keine Rhythmus- bzw. Pulskontrolle, sondern weiter mit Thoraxkompressionen und Beatmung.
- **2. BLS-Phase:** Fortsetzung mit Thoraxkompressionen und Beatmung über 5 Zyklen/2 Minuten. Im Laufe der Reanimation 1 mg Adrenalin i.v. oder intraossär (Malleolus medialis der Tibia); alternativ 40 IE Vasopressin i.v./intraossär. Am Ende der 2. Phase Puls- und Rhythmuskontrolle.
  Bei defibrillationswürdigem Rhythmus: Weiter wie folgt:
  Defibrillator aufladen: In dieser Zeit Thoraxkompressionen und Beatmung fortsetzen. Danach **Einmal-Defibrillation** wie bereits beschrieben.
- **3. BLS-Phase:** 5 Zyklen in 2 Minuten wie bereits beschrieben. Antiarrhythmika erwägen: 300 mg Amiodaron i.v./intraossär oder 1–1,5 mg/kg Lidocain i.v./intraossär. Puls- und Rhythmuskontrolle.
  Bei defibrillationswürdigem Rhythmus: Weiter wie folgt:
  Defibrillator aufladen: In dieser Zeit Fortsetzung von Thoraxkompressionen und Beatmung im unveränderten Rhythmus. Anschließend **Einmal-Defibrillation** wie bereits beschrieben.
- **4. BLS-Phase:** Thoraxkompressionen und Beatmung über 2 Minuten wie beschrieben. Während dieser Phase 1 mg Adrenalin bzw. 40 IE Vasopressin i.v./intraossär, Puls- und Rhythmuskontrolle.
  Bei defibrillationswürdigem Rhythmus: Weiter wie folgt:
  Defibrillator aufladen: In dieser Zeit Fortsetzung von Thoraxkompressionen und Beatmung im unveränderten Rhythmus. Anschließend **Einmal-Defibrillation** wie bereits beschrieben.

- **5. BLS-Phase:** Durchführung wie in 4. BSL-Phase. Zusätzlich Antiarrhythmika erwägen: Amiodaron oder Lidocain wie bereits beschrieben. Am Ende der Phase Puls- und Rhythmuskontrolle.
  Bei defibrillationswürdigem Rhythmus: Weiter wie folgt:
  Defibrillator aufladen: In dieser Zeit Fortsetzung von Thoraxkompressionen und Beatmung im unveränderten Rhythmus. Anschließend **Einmal-Defibrillation** wie bereits beschrieben.
  Bei nichtdefbrillationswürdigem Rhythmus nach der 1. BLS-Phase:
  Wiederaufnahme von 5 BLS-Zyklen: Dazu 1 mg Adrenalin i.v. oder intraossär oder 40 IE Vasopressin i.v./i.o., 1 mg Atropin i.v./i.o., alle 3–5 min wiederholen (bis 3 Dosen). **Rhythmuskontrolle:** Bei defibrillationswürdigem Rhythmus weiter wie in 3. BLS-Phase beschrieben. Andernfalls weitere BLS-Phasen anschließen. Ein Pacing wird bei Asystolie nicht mehr empfohlen.

Anmerkungen:
- **Intubation:** Frühe Durchführung nur durch gut geübte Person. Solange sich der Patient gut beatmen lässt, kann bis zur Rückkehr des spontanen Kreislaufs mit der Intubation gewartet werden.
- **Apparative Beatmung:** Im Gegensatz zu früher können manuell getriggerte- und automatische Respiratoren verwendet werden.
- **Maßnahmen nach erfolgreicher Reanimation:** Nach Kreislaufstillstand durch Kammerflimmern oder pulslose Kammertachykardie außerhalb des Krankenhauses sollte der Patient für 12–24 Stunden auf 32–34 °C unterkühlt werden.

Rehabilitation
Sie umfasst alle Maßnahmen, die geeignet sind, die Folgen des Infarktes für die Lebensqualität des Kranken auf das erreichbare Minimum zu begrenzen und einem Infarktrezidiv vorzubeugen. Der **zeitliche Ablauf der Rehabilitation** lässt sich in folgende Phasen gliedern:

Akutphase
Im Akutkrankenhaus während der **ersten 2–4 Wochen** nach Infarkteintritt.

Initiale Immobilisierung: Indiziert zur kontinuierlichen Überwachung und zur Begrenzung der Infarktgröße durch Minimierung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs. Dauer einige Tage, mindesten bis zur Normalisierung der CK, damit jede Ausdehnung der Nekrose während der Mobilisierung sofort erkannt werden kann. Auch der Infarktschmerz und eine Fieberreaktion sollten vollständig abgeklungen sein. Verlängerte feste Bettruhe bei manifester Linksinsuffizienz, weiterbestehender instabiler Angina pectoris und bedrohlichen ventrikulären Rhythmusstörungen.

Das Herz muss sich »bei laufendem Motor« regenerieren.

Frühmobilisierung: Vermeidet Verluste an körperlicher Arbeitskapazität, Hypovolämie, pulmonale Ventilationsstörungen, Muskelschwund, thromboembolische Komplikationen und orthostatische Intoleranz. Praktiziert werden selbständiges Aufstehen, Waschen, Rasieren, Essen am Tisch, Toilettengang, Spaziergänge und vorsichtige Belastung mit Übungen bis 50 Watt. Kontrolle durch Messung von Pulsfrequenz, Blutdruck und Langzeit-EKG. Vor der Entlassung Belastungs-EKG (mit Vorsicht), ggf. auch Stressechokardiographie.

Aufbauphase
Von der **3.–8. Woche.** Zunächst wenn möglich als Anschlussheilbehandlung in einer kardiologischen Rehabilitationsklinik.

Körperliches Training: Dient der Wiederherstellung körperlicher Leistungsfähigkeit und der Stärkung des Selbstvertrauens.

Der Hauptakzent liegt dabei auf dynamischen Übungen (Gehen, Bergangehen, Gymnastik, Laufen, Radfahren, Ergometerübungen, Schwimmen), die durch rhythmische Kontraktion großer Muskelgruppen, isotonische Muskelaktivität (Faserverkürzung bei konstanter Spannung) und einen aeroben Muskelstoffwechsel gekennzeichnet sind. Dem gesteigerten venösen Rückfluss aus der beanspruchten Muskulatur passt sich das Herz mit einer Vergrößerung des Minutenvolumens an, wobei die Basisregulation durch Intrinsic-Mechanismen und bei höherer Belastung auch die nervale Regulation wirksam wird. Für das Herz entsteht in erster Linie eine Volumenbelastung. Der Druckanstieg, der viel Sauerstoff kostet, hält sich in Grenzen. Dynamisches Training steigert die körperliche Leistungsfähigkeit vor allem durch Vergrößerung und Vermehrung der Mitochondrien in der beanspruchten Skelettmuskulatur, deren Sauerstoffaufnahme und oxydative Kapazität zunimmt. Zugleich wird die Blutversorgung der Muskulatur durch Zunahme der Kapillarisierung verbessert. Beide Effekte zusammen steigern die periphere Sauerstoffextraktion bzw. -utilisation und entlasten dadurch bei submaximaler Belastung Herz und Kreislauf. Gegenüber dem untrainierten Zustand findet eine geringere Steigerung der Sympathikusaktivität statt. Kraftübungen (Muskelanspannung ohne Verkürzung) sind zurückhaltend einzusetzen, da sie mit anaerobem Muskelstoffwechsel und höherer Sympathikusaktivität verbunden sind. Das Training ist individuell zu dosieren und mit Puls-, Blutdruck- und EKG-Kontrollen zu überwachen.

Wettkampf aller Art ist zu vermeiden, weil er den Sympathikus in unkontrollierbarer Weise stimuliert.

Psychotherapie und Gesundheitsförderung: Psychotherapeutische Behandlung, Verhaltenstherapie, Sexualberatung. Gesundheitsförderung durch Autogenes Training. Ausschaltung der Risikofaktoren, insbesondere Raucherentwöhnung (in der gesamten Familie!).

Sozialtherapeutische Maßnahmen: Umsetzung, Umschulung, Berentung bei Berufs- oder Erwerbsunfähigkeit. Vermittlung in ambulante Koronargruppen.

Wiedereingliederung

Von der **12.–24. Woche.** Ambulante Betreuung durch den Hausarzt und möglichst auch einer Koronargruppe. Zunehmende Belastung im Alltagsleben. Entscheidend für die Belastbarkeit ist letztlich die Größe des erlittenen Infarktes, die aus dem maximalen CK-Anstieg und dem echokardiographischen Befund abzuleiten ist. Nötigenfalls Eingliederung in eine leichtere Berufstätigkeit.

Erhaltungsphase

Ab **4.–6. Monat.** Nach dieser Zeit kann meistens über die Arbeitsfähigkeit definitiv entschieden werden. Hausärztliche Überwachung, evtl. betriebsärztliche Kontrollen (Blutdruck etc). Weiterbetreuung in der Koronargruppe. Ausdauerbelastung beim Training bei 50–60% der individuellen Maximalbelastung. Konsequente medikamentöse Langzeittherapie.

1.16 Pulmonale Herzkrankheiten

Pulmonale Herzkrankheiten

Lungenembolie
- Thromboembolie
- nichtthrombogene Embolie

Pulmonale arterielle Hypertonie
- idiopathische und familiäre pulmonale Hypertonie
- Krankheiten mit assoziierter pulmonaler arterieller Hypertonie

1.16.1 Lungenembolie

Thromboembolie

Ätiologie und Pathogenese. Der Verschluss von Pulmonalarterienästen durch verschleppte Thromben ist die häufigste Form der Lungenembolie. Inzidenzrate rund 1:1000 pro Jahr. In den USA werden jährlich über 250.000 Personen wegen Thromboembolie hospitalisiert. Ausgangspunkt ist meistens eine Thrombose der tiefen Beinvenen, die auf dem Boden einer hereditären oder erworbenen Thrombophilie entstehen kann (▶ Kap. 7). Die seltenen Armvenenthrombosen entstehen meistens traumatisch, auch auf dem Boden von Wandläsionen, die mit Kanülen und Venenkathetern gesetzt werden.

Pathophysiologie.
Respiratorische Störungen: Durch Belüftung der nicht perfundierten Alveolen im embolisierten Lungenbezirk entsteht ein alveolärer Totraum. Die resultierende Störung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses führt zur Hypoxie und zur kompensatorischen Hyperventilation, die als Dyspnoe empfunden wird. Im Verlauf kann es durch Surfactant-Verlust und Kontraktion der Längsmuskulatur in den terminalen Luftwegen zu Atelektasen kommen. Die meisten emboliebedingten Lungenverschattungen im Röntgenbild stellen reversible Atelektasen dar. Lungeninfarkte sind selten, da die Lunge auf 2 Wegen mit Blut versorgt wird: durch den Bronchialkreislauf und die Pumonalarterie. Infarzierungen werden meistens durch periphere Embolien hervorgerufen, am ehesten bei gleichzeitiger Stauung im kleinen Kreislauf. Sie gehen mit Begleitpleuritis einher, manchmal mit blutigem Auswurf.

Hämodynamische Störungen: Die Verlegung von Lungenarterienästen erhöht den Widerstand im kleinen Kreislauf und damit die Nachlast für den rechten Ventrikel. Wegen der großen Compliance der Lungenarterien steigt der Pulmonalarteriendruck erst bei ausgedehnten Embolien. Von normalen Ausgangswerten kann er auf 80 mmHg steigen, bei vorbestehender Rechtshypertrophie noch höher. Die akute Druckbelastung des rechten Ventrikels führt durch Kompression der Ventrikelwand zur Ischämie und zur progredienten Rechtsherzinsuffizienz. Auch die Funktion des linken Herzens wird herabgesetzt, da sich das interventrikuläre Septum infolge Dilatation des rechten Ventrikels nach links vorwölbt und die Füllung des linken Ventrikels vermindert. Etwa bei 5% der Thromboembolien kommt es zum kardiogenen Schock. Bei offenem Foramen ovale können Thromben in den großen Kreislauf eingeschwemmt werden und im Gehirn und anderen Organen ischämische Infarkte verursachen.

Klinik.

! Erstes und wichtigstes Zeichen ist eine plötzlich einsetzende unerklärliche Dyspnoe mit Tachypnoe, deren Stärke sich nach dem Schweregrad der Embolie richtet.

Tachykardie, Blutdruckabfall und Zyanose kommen bei massiven Embolien hinzu. Wenn sich eine Rechtsinsuffizienz entwickelt, treten Halsvenenstauung und Leberschwellung auf. Die relativ seltenen fulminanten Embolien führen abrupt zu Bewusstseinsverlust und kardiogenem Schock. Kleinere periphere Embolien mit Infarkt manifestieren sich nach mehrstündiger Latenzzeit mit Husten und atemabhängigem Pleuraschmerz ohne stärkere Dyspnoe. In der Hälfte dieser Fälle wird etwas Blut ausgehustet. Rezidivierende Mikroembolien können asymptomatisch verlaufen und schließlich zur irreversiblen chronischen pulmonalen Hypertonie führen.

Diagnostik.
Anamnese: Familiäre Thrombosebelastung erfragen (genetische Thrombophilie) und erworbene Risikofaktoren für eine Thrombose eruieren.

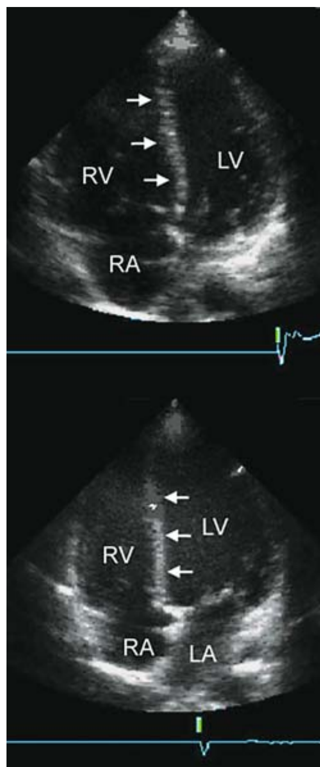


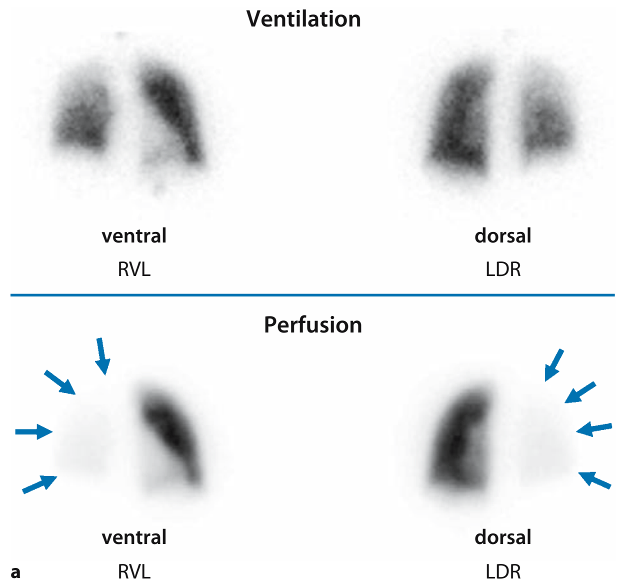
Abb. 1.125. Echokardiographischer 4-Kammerblick einer 38-jährigen Patientin mit rezidivierenden Lungenembolien: **Oben:** akutes Cor pulmonale mit Vergrößerung des rechten Ventrikels u. des rechten Vorhofes sowie Linksverschiebung des Septums. **Unten:** Normalisierung des Echobefundes 48 Stunden nach Beginn einer Vollheparinisierung

Körperliche Untersuchung: Symptome einer tiefen Beinvenenthrombose? Auskultationsbefund der Lungen meistens normal. Akzentuierter Pulmonalton im 2. ICR links. Inspiratorisch verstärktes Systolikum links parasternal (Trikuspidalinsuffizienz)? Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz?

Röntgenbild des Thorax: Normalbefund häufig! Ansonsten: Zwerchfellhochstand, keilförmige, mit der Basis an die Pleura grenzende Verschattung (Atelektase, seltener Infarkt), hypovaskularisierte Zonen (Westermark-Zeichen).

EKG: SIQIII-Typ (Rechtsdrehung des QRS-Vektors), inkompletter Rechtsschenkelblock, dazu ST-Hebung und T-Negativität in V_1 und V_2 bei rechtsventrikulärer Ischämie (Abb. 1.120).

Echokardiographie (Abb. 1.125): Bei schwerer Lungenembolie großer rechter Ventrikel (durch Dilatation) bei kleinem linken Ventrikel. Paradoxe Septumbewegung nach links, erweiterte Pulmonalarterie. Manchmal noch Thromben im rechten Vorhof oder Ventrikel, bei offenem Foramen ovale auch im linken Vorhof.



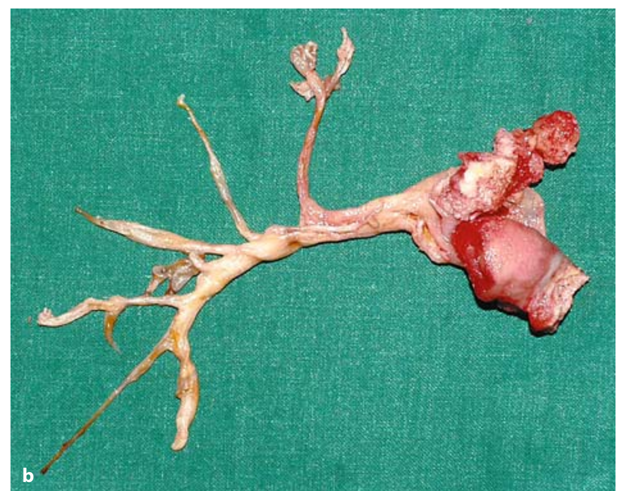


Abb. 1.126a, b. 54-jährige Patientin im Stadium NYHA III mit Verdacht auf rezidivierende Lungenembolien. **a** Das Ventilations- und Perfusionsszintigramm zeigt eine deutliche Minderperfusion der gesamten rechten Lunge (unten) bei nur geringer ventilatorischer Aktivitätsminderung im rechten Lungenoberlappen (oben), passend zu einer fast kompletten Thrombosierung der rechten Lungenstrombahn. **b** Operationspräparat nach rechtsseitiger Thrombendarterektomie

Die Echokardiographie ist auf Intensivstationen bei kardiogenem Schock das wichtigste Instrument zur Unterscheidung von Lungenembolie, Aortendissektion und Perikardtamponade.

Duplexsonographie der tiefen Beinvenen: Nur in 65% der Fälle ist ein Thrombus nachweisbar (fehlende Komprimierbarkeit).

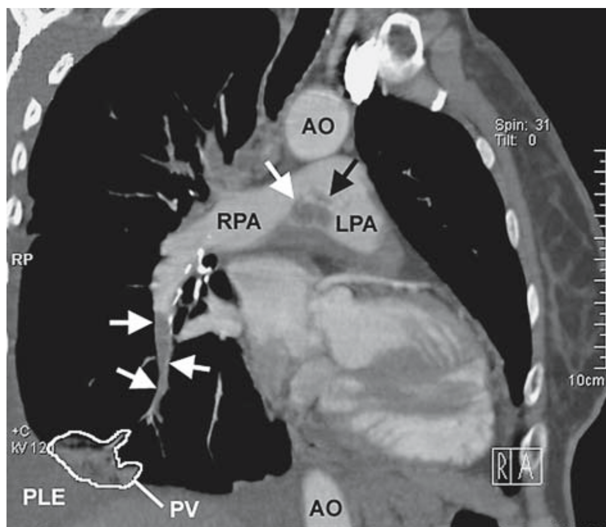


Abb. 1.127. Thorax-CT im Spiralmodus nach Kontrastmittelgabe bei einer 67-jährigen Patientin mit schwerer Lungenembolie. Großer Embolus in der Bifurkation des Pulmonalarterienstammes, kleinere Thromben in der rechten Unterlappenarterie mit peripherer Parenchymverdichtung (PV) bei embolischem Lungeninfarkt und begleitendem Pleuraerguss (PLE)

Laborbefunde: Hypoxie und Hypokapnie, aber auch Normalbefunde bei der Blutgasanalyse. Nachweis von Fibrinspaltprodukten (D-Dimer) im Serum mit Latexagglutination, besser mit ELISA, aber nicht spezifisch. Ein negatives Resultat spricht aber gegen Embolie.

Lungenperfusionsszintigraphie: Wichtigster Screening-Test, da ein normales Szintigramm eine klinisch relevante Embolie ausschließt. Ein Speicherdefekt spricht für eine Embolie, wenn das konventionelle Röntgenbild des Thorax unauffällig ist. Im Ventilations-Perfusions-Scan wird der nicht perfundierte Lungenabschnitt noch belüftet (Abb. 1.126).

Spiral-CT mit Kontrastmittelbolus (Abb. 1.127): Zunehmend diagnostischer Goldstandard. Erfasst Embolien in den Haupt-, Lappen- und Segmentästen mit einer Sensitivität von 73–97% und einer Spezifität von 86–98%.

Dreidimensionale Magnetresonanzangiographie mit Gadolinum: Annähernd von gleicher Aussagekraft wie die konventionelle pulmonale Angiographie mit Kontrastmittel. Ergänzend sind mit einer MRA der proximalen Beinvenen und der Beckenvenen Thromben in diesem Bereich sicher zu erfassen.

Konventionelle pulmonale Kontrastmittelangiographie: Bei unklaren Fällen, wenn ein Spiral-CT nicht verfügbar ist. Indiziert vor chirurgischer Therapie einer pulmonalen Hypertonie auf dem Boden rezidivierender Lungenembolien.

Differenzialdiagnosen. Pneumonie, Asthmaanfall, Pneumothorax, primäre pulmonale Hypertonie, Herzinfarkt, Lungenödem, Herztamponade, Aortendissektion, Rippenfraktur, Kostochondritis, psychogene Hyperventilation.

Therapie.

Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin: Sofortmaßnahme bei Verdacht auf Lungenembolie noch vor Abschluss der Diagnostik. Dosis: 10.000 IE als Bolus i.v., anschließend Langzeitinfusion mit 1000 IE/h (18 IE/kg, maximal 1600 E/h). Die aPTT soll auf das 1,5- bis 2fache des Ausgangswertes steigen. Heparin (als Heparin/Antithrombin-III-Komplex) stoppt die Thrombusbildung und ermöglicht eine zügige endogene Fibrinolyse. Alternativ wird das niedermolekulare Heparin Enoxaparin zur Behandlung der Lungenembolie bei tiefer Venenthrombose eingesetzt (2×1 mg/kg/Tag s.c.). Nach Erreichen des therapeutischen aPTT-Wertes kann mit oraler Antikoagulation (Phenprocoumon, Warfarin) begonnen werden. Die Heparininfusion ist aber mindestens 5 Tage fortzusetzen (bis alles Thrombin eliminiert ist). Der INR-Wert ist auf 2,0–3,0 einzustellen.

Die Antikoagulantientherapie genügt für alle Patienten mit stabilem Kreislauf und normaler Kontraktilität des rechten Ventrikels im Echokardiogramm. **Kontraindikationen:** akute Blutungen, zerebrale Insulte, heparininduzierte Thrombopenie (mit intravaskulärer Gerinnung). Alternativ kann der reine Thrombininhibitor Hirudin gegeben werden. Bei Blutungskomplikationen lässt sich Heparin mit Protaminsulfat neutralisieren. Dauer der Antikoagulation mindestens 6 Monate, bei genetischen Thrombophilien mehrere Jahre, bei rezidivierenden Embolien evtl. lebenslang.

Vena-cava-Schirm (Greenfield-Filter): Applikation über die V. jugularis in die V. cava inferior. **Indikationen** (sehr selten): Embolierezidive unter der Therapie, Kontraindikationen für Antikoagulation und Fibrinolyse. **Komplikationen:** Verschiebungen des Filters, Thrombose auf der proximalen Seite, Kavathrombose. In randomisierten Studien wurde die 2-Jahresmortalitat nicht gesenkt.

Thrombolyse: Als potenziell lebensrettend indiziert bei massiven Embolien mit kardiogenem Schock oder hämodynamischer Instabiltät, auch bei normalem Blutdruck, wenn der rechte Ventrikel im Echokardiogramm hypokinetisch ist. Die Lyse kann noch nach einem Intervall von bis zu 14 Tagen effektiv sein. Am kürzesten ist das Protokoll mit tPA (100 mg während 2 Stunden i.v.), wobei die Heparininfusion nicht unterbrochen wird. Alternativ kommen Urokinase und Streptokinase in Betracht. Die pulmonale Strömungswiderstand fällt schon nach mehreren Stunden ab. **Kontraindikationen:** aktive innere Blutungen, Hirninfarkt während der letzten 2 Monate, unter 10 Tagen Abstand nach großen Operationen, bakterielle Endokarditis.

Transvenöse Katheter-Embolektomie: Absaugung von Thromben oder Zertrümmerung mit speziellen Kathetern in Kombina-

tion mit der Thrombolyse. **Indikation:** bei schweren Embolien und im kardiogenen Schock.

Chirurgische Embolektomie: In schwersten Fällen mit Schocksymptomatik indiziert. Eingriff unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine oder nach Trendelenburg (Inzision des Pulmonalarterienhauptstammes). Letalität 25–40%.

Prognose. Die Heparinbehandlung hat die Mortalität der Lungenembolie von 18–38% auf unter 9% gesenkt. Die Thrombolyse ist in schweren Fällen lebensrettend. Die spontane Thrombolyse dauert mehrere Wochen und kann unvollständig bleiben (16% der Fälle). Patienten mit rezidivierenden Embolien und chronischer pulmonaler Hypertonie sind Kandidaten für eine pulmonale Thrombendarterektomie, die vielfach erfolgreich ist (Operationsmortalität 5–10%; Abb. 1.126b).

Prävention. Sehr erfolgreich mit subkutan appliziertem Heparin in niedriger Dosis ohne Laborkontrollen durchzuführen. Statt unfraktioniertem Heparin (3×5000 IE/Tag) verwendet man meistens niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin, Ardeparin, Reviparin, Tinzaparin, Nadroparin). Diese haben sind wegen besserer Bioverfügbarkeit niedriger zu dosieren und nur einmal oder zweimal täglich zu injizieren (z.B. Enoxaparin 2-mal 30 mg/Tag s.c., Dalteparin 1-mal 2500–5000 IE/Tag s.c.) durchgesetzt. **Indikationen:** Peri- und postoperative Prophylaxe tiefer Beinvenenthrombosen (Allgemeinchirurgie, Hüft- und Kniegelenkersatz, Neurochirurgie, Thorax- und Herzchirurgie). Prophylaxe bei bettlägerigen Schwerkranken und Schwerverletzten. Nach Hüft- und Kniegelenkersatz muss die Prophylaxe postoperativ mindestens einen Monat lang fortgesetzt werden, da Spätthrombosen drohen.

Physikalische Maßnahmen: Postopertive Frühmobilisation, Antiemboliestrümpfe bzw. elastische Bandagen der Beine. Bei Bewusstlosen intermittierende Kompression der Unter- und Oberschenkel.

Nichtthrombogene Embolien

Fettembolie

Fettembolisierung kommt bei 90% der Patienten mit schweren Traumen vor und verläuft überwiegend asymptomatisch. Das klinisch manifeste Fettemboliesyndrom ist relativ selten. Es wird zu 90% nach stumpfen Traumen mit Frakturen langer Röhrenknochen, Marknagelungen, sowie nach Hüft- und Kniegelenkersatz mit Zementeinspritzungen beobachtet. Seine Kennzeichen sind pulmonale Dysfunktion mit Tachypnoe und Hypoxie, in schweren Fälle auch pulmonale Hypertonie und rechtsventrikuläre Dysfunktion. In 70% der Fälle folgen nach 2 Tagen multiple Petechien und mentale und neurologische Ausfallserscheinungen. Die Mortalität beträgt 10–20%.

Bei der Marknagelung einer Femurfraktur konnte die Entstehung eines fulminanten **Fettemboliesyndroms** durch fortlaufende Registrierung des transösophagealen Echchokardiogramms genau verfolgt werden. Es kam zur massiven Einschwemmung echogener Fettmassen über den rechten Vorhof in den rechten Ventrikel und die A. pulmonalis. Außerdem trat emboliches Material durch ein offenes Formanen ovale in den linken Vorhof über und führte zu systemischen Fettembolien mit generalisierten Krämpfen, Hyperreflexie und Koma. Nach 32 Stunden erfolgte der Exitus. Das Fettemboliesyndrom hat damit eine mechanische Erklärung gefunden. Bei einer Häufigkeit des offenen Formanen ovale von 20–34% sind neurologische Ausfallserscheinungen durchaus plausibel. Eine spezifische Therapie gibt es nicht.

Das Fettemboliesyndrom wurde auch bei akuter Pankreatitis beobachtet. Das embolisierende Fett scheint hier durch Aggregation von Chylomikronen und VLDL unter dem Einfluß von C-reaktivem Protein und anderen Faktoren zu entstehen.

Tumorembolie

Entsteht durch Eindringen von Tumorgewebe in die großen Venen. Die Unterscheidung von einer Thrombembolie kann schwierig sein.

Embolien mit Amnionflüssigkeit

Vorkommen bei Blaseneinriss am Plazentarand. Führt zum Lungenödem durch Kapillardurchlässigkeit in den Alveolen.

1.16.2 Pulmonale arterielle Hypertonie

Definition. Drucksteigerung im kleinen Kreislauf mit erhöhter Rechtsherzbelastung, die zur Rechtshypertrophie und zur Rechtsherzinsuffizienz führen kann.

Klassifikation (Venedig 2003).

1. Pulmonale arterielle Hypertonie (PAH)
   - 1.1. Idiopathisch (IPAH)
   - 1.2. Familiär (FPAH)
   - 1.3. Assoziiert mit (APAH)
     - 1.3.1. Kollagengefäßkrankheiten
     - 1.3.2. Kongenitale Links-rechts-Shunts
     - 1.3.3. Portale Hypertension
     - 1.3.4. HIV-Infektion
     - 1.3.5. Pharmaka und Toxine
     - 1.3.6. Andere (Schilddrüsenkrankheiten, Glykogenspeicherkrankheit, Morbus Gaucher, hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie, Hämoglobinopathien, myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie)
   - 1.4. Assoziiert mit signifikanter Venen- oder Kapillarbeteiligung
     - 1.4.1. Pulmonale venookklusive Krankheit (PVOD)
     - 1.4.2. Pulmonale kapillare Hämangiomatose (PCH)
   - 1.5. Persistierende pulmonale Hypertonie der Neugeborenen

2. Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen
   2.1. Linksseitige atriale oder ventrikuläre Krankheiten
   2.2. Linksseitige Herzklappenerkrankungen
3. Pulmonale Hypertonie assoziiert mit Lungenkrankheiten und/oder Hypoxämie
   3.1. Chronische obstruktive Lungenkrankheit
   3.2. Interstitielle Lungenkrankheiten
   3.3. Schlaf-Atem-Störungen
   3.4. Krankheiten mit alveolärer Hypoventilation
   3.5. Chronische Höhenluftexposition
   3.6. Entwicklungsanomalien
4. Pulmonale Hypertonie durch chronische thrombotische und/oder embolische Krankheiten
   4.1. Thromboembolische Obstruktion der proximalen pulmonalen Arterien
   4.2. Thromboembolische Obstruktion der distalen pulmonalen Arterien
   4.3. Nichtthrombotische pulmonale Embolien (Tumor, Parasiten, Fremdmaterial)
5. Verschiedenes (Sarkoidose, Histiozytose X, Lymphangiomatose, Kompression von Lungengefäßen, Adenopathie, Tumor, fibrosierende Mediastinitis)

Diagnostik.
Anamnese: Hinweise auf Rechtsinsuffizienz (Belastungsdyspnoe, belastungsabhängige Synkopen, Beinödeme)? Sekundäre Angina pectoris? Hinweise auf diastolische Funktionsstörung des linken Ventrikels (nächtliche Dyspnoe)? Zeichen einer Lungenkrankheit (Husten, Auswurf, Asthma)? Hinweise auf Lungenembolie (Beinvenenthrombose, Pleuraschmerz mit Fieber)? Schlaf-Apnoe-Phasen? Leberkrankheit mit Aszites? Einnahme von Appetitzüglern? Angeborene Herzfehler? HIV-Infektion? Rheumatische Systemkrankheiten?

Körperlicher Untersuchungsbefund: Im 2. ICR links systolische Pulsation der dilatierten A. pulmonalis, Ejektionsklick, systolisches Strömungsgeräusch und enge Spaltung des 2. Herztones. Epigastrische Pulsationen infolge Rechtshypertrophie, Leberschwellung, Ödeme. Bei relativer Trikuspidalinsuffizienz holosystolisches Regurgitationsgeräusch links parasternal und prominente V-Welle im Jugularvenenpuls. Zyanose bei Lungenkrankheiten mit Hypoxämie oder im Finalstadium.

Röntgenuntersuchung des Thorax: Erweiterung der Pulmonalarterie und der Hauptäste mit Kalibersprung zur Peripherie. Bei obstruktiver Lungenkrankheit weist eine Erweiterung (>16 mm) des rechten deszendierenden Pulmonalarterienastes auf eine pulmonale Hypertonie hin. Einengung des Retrosternalraumes bei Dilatation des rechten Ventrikels.

Lungenfunktionsprüfung: Nachweis obstruktiver und restriktiver Ventilationsstörungen und Veränderungen der Blutgase. Bei Indikation Untersuchung im Schlaflabor.

Lungenszintigraphie: Das Perfusionsszintigramm dient zum Nachweis bzw. Ausschluss rezidivierender Lungenembolien als Ursache einer PAH.

Elektrokardiogramm: Steil- oder Rechtslagetyp; Zeichen der Rechtshypertrophie: hohe spitze P-Zacken in II, aVF, III und V_1; zunehmende R′-Zacke in V_1, zuletzt rSR. Bei Emphysem periphere Niedervoltage. Spiroergometrie zur Feststellung der Belastungstoleranz.

Echokardiographie: Rechtskardiale Dilatation. Im 4-Kammerblick Verdickung der rechtsventrikulären Vorderwand (>5 mm). Häufig hyperkinetischer rechter Ventrikel. Bei relativer Trikuspidalinsuffizienz dopplersonographische Abschätzung der rechtskardialen Drücke.

Magnetresonanztomographie: Goldstandard zur Größenbestimmung des rechten Ventrikels und seiner Ejektionsfraktion.

Spiral-CT: Erlaubt die optimale Diagnostik des Emphysem und anderer Lungenveränderungen.

Rechtsherzeinschwemmkatheter: Ermöglicht durch Druckmessungen im kleinen Kreislauf (re. Vorhof, re. Ventrikel, Pulmonalarterie, Pulmonalkapillaren) und Bestimmung des Herzminutenvolumens in Ruhe und unter Ergometerbelastung den Schweregrad der pulmonalen Hypertonie genau zu bestimmen und eine Linksinsuffizienz als Ursache auszuschließen. Bei der Untersuchung kann der Effekt von Vasodilatoren getestet werden.

1. Stadium: Ruhedrücke normal. Anstieg des Pulmonalarteriendrucks unter leichter Belastung ohne Erhöhung des pulmonalen Kapillardrucks (Druckgradient im kleinen Kreislauf steigt). Vorhofmitteldruck und enddiastolischer rechtsventrikulärer Druck normal. Adäquate Zunahme des Herzminutenvolumens.

2. Stadium: Erhöhter Pulmonalarteriendruck in Ruhe ohne wesentlichen Anstieg des rechtsventrikulären enddiastolischen und des mittleren Vorhofdrucks. Starker Druckanstieg in der Pulmonalarterie und inadäquate Förderleistung unter Belastung.

3. Stadium: Erhöhter Pulmonalarteriendruck in Ruhe. Enddiastolischer Druck im rechten Ventrikel und mittlerer Vorhofdruck deutlich über 8 mmHg. Herzminutenvolumen an der unteren Grenze der Norm und nicht mehr steigerungsfähig (Dekompensierte Rechtsinsuffizienz).

Idiopathische und familiäre pulmonale Hypertonie (IPAH)

Vorkommen. Mit 2 Fällen pro Jahr auf eine Million Einwohner sehr selten. Frauen erkranken viermal häufiger als Männer, hauptsächlich im Alter zwischen 20 und 40 Jahren.

Ätiologie und Pathogenese. Die Ursache der idiopathischen PAH ist unbekannt. Die familiäre PAH wird autosomal-dominant vererbt. Pathogenetische Komponenten sind:
- verminderte Produktion vasodilatatorischer Substanzen durch das Endothel
- Proliferation der Intima und glatten Gefäßmuskelzellen
- in situ Thrombose in den kleinen pulmonalen Arterien.

Klinische Symptome. Treten meistens erst im fortgeschrittenen Stadium auf. Dyspnoe (60%), Körperschwäche (19%), Synkopen oder Präsynkopen (13%) und Raynaud-Phänomen (10%). Die Neigung zu Synkopen ist durch das fixierte Minutenvolumen bedingt. Es kann bei Anstrengungen nur begrenzt durch Steigerung der Schlagfrequenz erhöht werden. Im Verlauf kommt es zur Rechtsherzinsuffizienz. Haupttodesursachen sind Herzversagen und Kammerflimmern.

Symptomatische Therapie. Die hier beschriebenen Maßnahmen gelten auch für die anderen Formen der pulmonalen arteriellen Hypertonie.

Vasodilatatoren:
- **Calciumantagonisten:** Ein Teil der Patienten spricht auf Höchstdosen von Nifedipin (170 mg/Tag) oder Diltiazem (720 mg/Tag) an.
- **Iloprost-Inhalation:** Die Substanz ist ein stabiles Analogon vom Prostacyclin mit vasodilatorischer Wirkung auf die Pulmonalgefäße. Es wird als Aerosol mit 6–8 Inhalationen pro Tag appliziert (Tagesdosis 75–200 µg).
- **Sildenafil:** Der Phosphodiesterase-5-Inhibitor wirkt vasodilatierend, indem er die intrazelluläre Konzentration von cGMP erhöht.
- **Endothelinrezeptor-Blocker:** Verfügbar ist die Substanz Bosentan, das durch Vasodilation die Hämodynamik verbessert. Indiziert bei Rechtsinsuffizienz der Klassen III und IV (Initialdosis 2×62,5 mg/Tag, nach 4 Wochen verdoppeln, falls möglich).
- **NO-Inhalation:** Bei akuter Dekompensation hilfreich, Langzeitanwendung schwierig.

Diuretika: Führen durch Verminderung des rechtsventrikulären Füllungsdruck zur Entlastung des rechten Herzens und schwemmen Stauungsödeme aus.

Digitalis: Steigert bei Rechtsinsuffizienz das Herzzeitvolumen und senkt den Noradrenalinspiegel. Indiziert bei Vorhofflimmern.

Orale Antikoagulation: Wirkt sekundären Thrombosierungen der kleinen Lungengefäße entgegen und verbessert nachweislich die Lebenserwartung (INR 2,0–3,0).

Lungentransplantation: Durch die moderne medikamentöse Therapie werden 2-Jahresüberlebensraten von 80% erreicht. Im fortgeschrittenen Stadium besteht die Indikation zur einseitigen oder doppelseitigen Lungentransplantation. Danach kann die 5-Jahresüberlebensrate 60% betragen. Selten kommt eine Herz-Lungen-Transplantation in Betracht.

Krankheiten mit assoziierter pulmonaler arterieller Hypertonie

Kollagenkrankheiten

Häufige Komplikation bei Sklerodermie (30%) und dem CREST-Syndrom (50%). Deutlich seltener bei Lupus erythematodes, Sjögren-Syndrom und Dermatomyositis.

Diagnose. Durch immunserologische Untersuchungen und Biopsie (► Kapitel Kollagenosen).

Klinik. Körperschwäche und Dyspnoe sind initiale Symptome der pulmonalen Hypertonie, die sich prognostisch ungünstig auswirkt.

Therapie. Wie bei IPAH, aber weniger erfolgversprechend.

Kongenitale Shunt-Vitien

Häufig bei großen posttrikuspidalen Shunts (VSD, offener Ductus Botalli). Vorkommen auch bei prätrikuspidalen Shunts (ASV, anomale Pulmonalvenendrainage). Durch den bestehenden Links-Rechts-Shunt kommt es zu einer chronischen Steigerung des pulmonalen Blutflusses, der das Endothel schädigt und über Mediahyperplasie und Intimaproliferation zur obliterierenden konzentrischen Fibrosierung mit starker pulmonaler Hypertonie führt. Rechtzeitige operative Korrektur kann eine Shuntumkehr verhindern. Allerdings tritt eine PAH manchmal Jahre oder Jahrzehnte nach erfolgreicher Operation auf. Sie ähnelt dann der IPAH. Bei gleicher symptomatischer Therapie ist die Langzeitprognose jedoch besser.

Pulmonale Hypertension

Eine pulmonale Hypertonie kommt bei portaler Hypertension mit und ohne Leberzirrhose vor. Die Pathogenese ist nicht geklärt. In beiden Fällen ist das Herzzeitvolumen und damit der pulmonale Blutfluss erhöht mit möglicher Wandschädigung. Zusätzlich könnten vasoaktive Mediatoren, Zytokine und Wachstumsfaktoren aus der überdehnten Pfortader eine Rolle spielen. Therapie wie bei IPAH. Leichte Grade der pulmonalen Hypertonie sind keine Kontraindikation für eine Lebertransplantation.

HIV-Infektion

Der Mechanismus durch den bei dieser Infektion eine pulmonale Hypertonie entstehen kann, ist unbekannt. Die spezifische Therapie hat auf die Komplikation keinen Einfluss. Symptomatische Behandlung wie bei IPAH.

Appetitzügler

Es ist gesichert, daß verschiedene Anorexiegene eine pulmonale Hypertonie verursachen können. Zu einer Epidemie kam es 1967

in Europa durch die Substanz Aminorex. Später führten Fenfluramin-haltige Präparate zu vielen Fällen. Klinisch ähnelt das Krankheitsbild der IPAH. Nach experimentellen Untersuchungen bewirkt Fenfluramin durch Hemmung spannungsabhängiger Kaliumkanäle eine pulmonale Vasokonstriktion. Betroffene Personen scheinen außerdem eine herabgesetzte basale NO-Produktion zu haben. Therapie wie bei IPAH, doch sprechen die Patienten gewöhnlich schlechter darauf an.

Pulmonale venookklusive Krankheit (PVOD)

Sehr seltene Ursache der pulmonalen Hypertonie. Es liegt eine Intimaproliferation und Fibrose der intrapulmonalen Venen und Venülen unklarer Ursache vor. Dadurch ist der pulmonale Kapillardruck erhöht. Eine wirksame Therapie gibt es nicht.

Pulmonale kapillare Hämangiomatose

Bei dieser sehr seltenen Krankheit sind in der Lunge Interstitium und Gefäßwände mit dünnwandigen Blutgefäßen infiltriert. Es kann zu Blutungen kommen. Eine Therapie ist nicht bekannt, die Prognose ist infaust.

Linksherzerkrankungen mit Lungenstauung

Für einen gestörten Abfluss aus den Lungenvenen in das linke Herz gibt es verschiedene Ursachen: linksventrikuläre Dysfunktion, Mitralvitien, Aortenvitien, Kardiomyopathien und Perikarderkrankungen. Wegen der großen Compliance der Lungenvenen wird ein Rückstau zunächst ohne Drucksteigerung aufgefangen. Höhere Grade des Rückstaus lassen den pulmonalen Venendruck und den Pulmonalarteriendruck in einem Verhältnis steigen, das den Druckgradient und damit auch den Blutfluss konstant hält. Wenn der pulmonale Venendruck 25 mmHg übersteigt, kommt es bei einem Drittel der Patienten zu einer Konstriktion der pulmonalen Widerstandsgefäße mit starkem Anstieg des Pulmonalarteriendrucks (bis 80 mmHg). Trotz dieses Druckanstiegs bleibt der Blutfluss konstant, weil auch der Strömungswiderstand zugenommen hat. Der Mechanismus der Vasokonstriktion ist nicht geklärt. Bei chronischer venöser Hypertension schwellen die pulmonalen Kapillarendothelien, ihre Basalmembran nimmt an Dicke zu und es entwickelt sich ein interstitielles Ödem, das allmählich in Fibrose übergeht. Auf der arteriellen Seite resultieren Mediahypertrophie der Arterien und Rechtsherzbelastung mit Hypertrophie und Insuffizienz. Die Therapie muss nach Möglichkeit die kardialen Ursachen der venösen Hypertension beseitigen. Wenn es gelingt, bildet sich die pulmonale Hypertonie meistens zurück.

Lungenkrankheiten und/oder Hypoxämie

In der Venedig-Klassifikation sind die in Betracht kommenden Krankheitszustände aufgeführt. Sie werden im Kapitel über die Erkrankungen der Atmungsorgane abgehandelt (▶ Kap. 2).

Hypertrophie und Dilatation des rechten Herzens infolge chronischer pulmonaler Hypertonie durch Erkrankungen des respiratorischen Systems (ohne Linksherzbeteiligung) werden als Cor pulmonale bezeichnet.

Der Widerstandserhöhung im kleinen Kreislauf können Verschluss oder Rarefizierung der Lungengefäße und Ventilationsstörungen mit hypoxisch bedingter Vasokonstriktion zugrunde liegen. Die Therapie richtet sich gegen das Grundleiden und mit den gleichen Mitteln wie bei der IPAH gegen die pulmonale Hypertonie.

Chronische Lungenembolie

Ganz überwiegend handelt es sich um **Thromboembolien**, selten um Fett- oder Tumorzellembolien. Neben symptomatischer Therapie wie bei IPAH ist eine **Dauerantikoagulation** mit Phenprocoumon oder täglichen subkutanen Injektionen von Enoxaparin erforderlich. Bei Verschlüssen größerer Äste der Pulmonalarterie kommt eine Embolektomie in Betracht.

2 Krankheiten der Atmungsorgane

2.1 Die normale Atmung

2.1.1 Funktionen der oberen Luftwege

Bedeutung der Nasenatmung

In der Nase wird die Atemluft:

- **gereinigt** (Filterwirkung der Nasenhaare, Partikelniederschlag auf dem Nasenschleim, rachenwärts gerichtete Zilienbewegung des Epithels)
- **erwärmt** (fast bis auf Körpertemperatur)
- **befeuchtet** (nahezu vollständige Sättigung mit Wasserdampf).

Gestörte Nasenatmung kann daher Reizung und Austrocknung der Bronchialschleimhaut bewirken. Dem ist bei künstlicher Beatmung (Trachealkatheter, Trachealkanüle) Rechnung zu tragen.

Selbstreinigung des Tracheobronchialsystems

Erfolgt durch den **schleimhaltigen Schutzfilm** der Trachea und der Bronchien in Verbindung mit der rachenwärts gerichteten **Zilienbewegung des Epithels** (Transportgeschwindigkeit 10–15 cm/h).

Bestandteile des Zigarettenrauchs hemmen die Ziliaraktivität!

Husten und **Niesen** sind zusätzliche reflektorisch ausgelöste Reinigungsmechanismen.

Abschwächung oder Ausschaltung des Hustenreflexes kann lebensgefährlich sein, z.B. Aspiration bei Narkosen oder im Koma oder mangelhaftes Abhusten bei fortgeschrittener obstruktiver Lungenerkrankung.

2.1.2 Funktionen der Lunge

Ventilation

Die Ventilation umfasst die **Einatmung** mit Belüftung des Alveolarraumes und die **Ausatmung.** Die Einatmung erfolgt aktiv durch Kontraktion der Atemmuskeln, die Ausatmung überwiegend passiv durch elastische Rückstellkräfte der Lungen und des Brustkorbes. Bei erschwerter Ausatmung treten die exspiratorischen Muskeln (Bauchpresse) verstärkt in Aktion. Bei erschwerter oder verstärkter Einatmung dienen Skalenus, Sternokleidomastoideus, und beim Aufstützen der Arme die Mm. pectoralis minor et major als Atemhilfsmuskeln. Das Volumen eines normalen Atemzuges beträgt etwa 500 ml. Davon entfallen auf die Luftwege (Totraum) 150 ml, auf das Kompartiment der Alveolen 350 ml. Bei 15 Atemzügen pro Minute ergibt sich eine alveoläre Ventilation von etwa 5 l/min. Die Sauerstoffaufnahme beträgt dabei 300 ml, die CO_2-Abgabe 250 ml/min. Unter Belastung kann die Sauerstoffaufnahme auf 4–5 l/min steigen und das Atemminutenvolumen auf das 15fache.

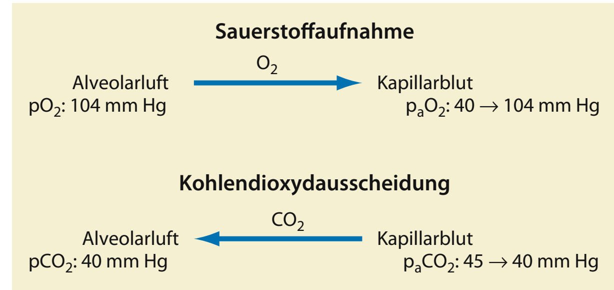


Abb. 2.1. Gasaustausch in der Lunge

Gasaustausch

Durch **Diffusion** werden zwischen Alveolarluft und Lungenkapillarblut die Atemgase ausgetauscht. Die treibende Kraft dabei ist die **Differenz der Partialdrücke** zwischen dem Alveolarraum und dem Kapillarblut (Abb. 2.1).

Der Gasaustausch erfolgt durch die respiratorische Membran, deren **Diffusionskapazität** ist abhängig von:

- **Membrandicke** (Schichten: Flüssigkeitsfilm in den Alveolen, Alveolarepithel, Interstitium, Basalmembran der Kapillaren, Kapillarendothel)
- **Membranoberfläche** (wird bei körperlicher Belastung durch Alveolendehnung vergrößert)
- **Diffusionskoeffizienten** (abhängig vom Molekulargewicht des Gases und seiner Löslichkeit in der Membran; für CO_2 zwanzigmal größer als für O_2).

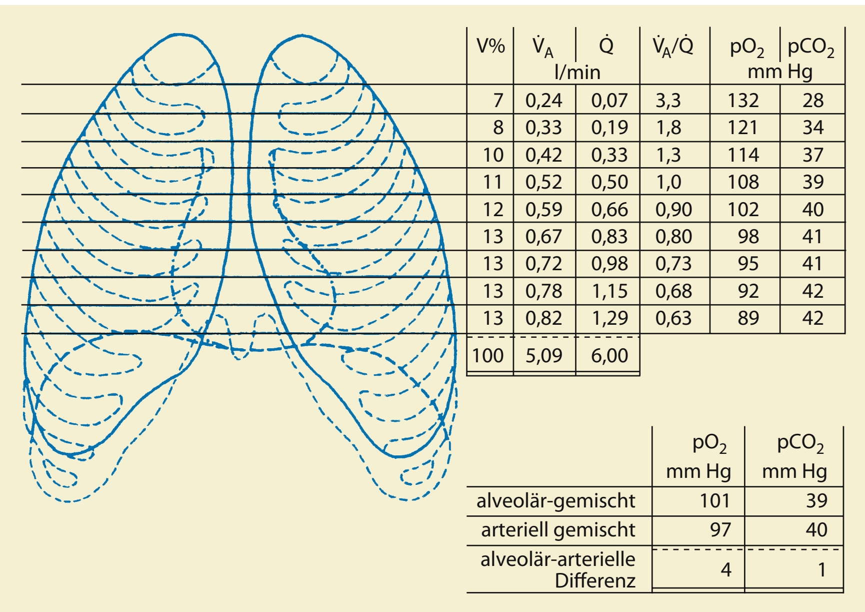
Unter Ruhebedingungen ist die Sauerstoffsättigung des Blutes nach weniger als einem Drittel der Passagezeit durch die Lungenkapillaren beendet. Beschleunigter Blutumlauf bei Belastung beeinträchtigt daher die O_2-Sättigung nicht. Nur beim Zusammentreffen von Belastung und herabgesetztem atmosphärischem Sauerstoffdruck (Höhenluft) sinkt die arterielle O_2-Sättigung ab, weil der verkleinerte O_2-Druckgradient die Diffusionsgeschwindigkeit vermindert. Der CO_2-Austausch zwischen Alveolarluft und Kapillarblut erfolgt wegen der hohen Diffusionsrate dieses Gases sehr schnell und wird durch die respiratorische Membran niemals behindert.

Perfusion

Der pulmonale Blutfluss hat die gleiche Größe wie das Herzminutenvolumen und beträgt etwa 5 l/min. Da auch die alveoläre Ventilation 5 l/min beträgt, ergibt sich global ein **Ventilation-Perfusion-Verhältnis** von annähernd 1. Ein kleiner Teil des Herzminutenvolumens (1–2%) passiert die Lunge unter Umgehung der Alveolen. Diese venöse Zumischung zum arterialisierten Lungenvenenblut lässt den pO_2 des arteriellen Blutes (paO_2) auf 95 mm Hg absinken.

Verteilung

Ventilation und Perfusion erreichen in verschiedenen Lungenabschnitten ein unterschiedliches Ausmaß (Abb. 2.2). Die Per-



V%	$\dot{V}_A$ (l/min)	$\dot{Q}$ (l/min)	$\dot{V}_A/\dot{Q}$	pO_2 (mm Hg)	pCO_2 (mm Hg)
7	0,24	0,07	3,3	132	28
8	0,33	0,19	1,8	121	34
10	0,42	0,33	1,3	114	37
11	0,52	0,50	1,0	108	39
12	0,59	0,66	0,90	102	40
13	0,67	0,83	0,80	98	41
13	0,72	0,98	0,73	95	41
13	0,78	1,15	0,68	92	42
13	0,82	1,29	0,63	89	42
100	5,09	6,00			

	pO_2 mm Hg	pCO_2 mm Hg
alveolär-gemischt	101	39
arteriell gemischt	97	40
alveolär-arterielle Differenz	4	1

Abb. 2.2. Regionale Differenzen der Ventilation (V_A), Blutperfusion (Q) und des Ventilation-Perfusion-Quotienten (V_A/Q) in der normalen Lunge bei aufrechter Haltung (nach J.B. West)

fusion pro Volumeneinheit nimmt in aufrechter Körperhaltung von der Lungenbasis zur Spitze kontinuierlich ab. Das gleiche gilt für die Ventilation, doch ist der Gradient nicht so steil. Folglich nimmt das **Ventilation-Perfusion-Verhältnis** von der Basis zur Spitze zu. Den Alveolen der Spitzenregion wird wegen des geringen Kapillardurchflusses relativ wenig O_2 entzogen und wenig CO_2 zugeführt. Das Gegenteil ist in den stark durchbluteten Alveolen der Lungenbasis der Fall. Trotz der ungleichen Verteilung von Ventilation und Perfusion ist die globale Sauerstoffsättigung des Lungenblutes normalerweise gewährleistet. Doch treten Störungen der arteriellen O_2-Sättigung auf, wenn sich bei Lungenerkrankungen das Ventilation-Perfusion-Verhältnis erheblich verändert. Im Extremfall wird eine belüftete Alveole überhaupt nicht perfundiert (Gefäßverschluss) bzw. eine perfundierte Alveole nicht belüftet (Atelektase). Kompensatorische Reflexmechanismen sorgen dafür, dass die Durchblutung schlecht belüfteter Alveolen gedrosselt wird bzw. dass die Belüftung schlecht durchbluteter Alveolen abnimmt.

2.1.3 Regulation der Atmung

Atemzentrum

Lokalisation: Neuronengruppen bilateral in der Medulla oblongata und im Pons:

- **Dorsale respiratorische Gruppe:** Erzeugt durch spontane inspiratorische Impulse den Grundrhythmus der Atmung, der ohne stimulierte Exspiration auskommt. Empfängt und beantwortet afferente Signale von den peripheren Chemorezeptoren und verschiedenen Rezeptoren der Lunge. Wird bei Belastung durch übergeordnete Zentren stimuliert. Die willkürliche Atmung läuft über somatische Nerven von der Hirnrinde zur Atemmuskulatur.
- **Pneumotaktisches Zentrum:** Lokalisiert im oberen Pons. Kontrolliert die Dauer des inspiratorischen Signals und damit Frequenz und Tiefe der Atmung. Das normale inspiratorische Signal erstreckt sich über 2 Sekunden, damit sich das Zwerchfell wie eine Hebebühne senken und einen ruhigen Einstrom der Atemluft bewirken kann.
- **Ventrale respiratorische Gruppe:** Dicht vor und seitlich der dorsalen respiratorischen Gruppe gelegen und bei normaler Ruheatmung inaktiv. Erhält bei gesteigerter Atmung Impulse der dorsalen respiratorischen Gruppe und stimuliert dann die Exspiration und verstärkt mit einigen Neuronen auch die Inspiration.

Funktion: Die alveolare Ventilation wird so geregelt, dass der Gasaustausch den metabolischen Bedürfnissen des Organismus entspricht und paO_2 und $paCO_2$ auch unter Belastung annähernd normal bleiben. Die Stimulation des Atemzentrums bewirkt Zunahme der Atemfrequenz und der Atemtiefe.

Regulation des Atemzentrums durch Dehnungsrezeptoren der Lunge

Die Muskelschicht in der Wand von Bronchien und Bronchiolen ist mit Dehnungsrezeptoren ausgestattet, die bei Überdehnung die Inspiration verkürzen. Die Atemtiefe nimmt ab, die Atemfrequenz zu. Dieser als Hering-Breuer-Reflex bezeichnete Vorgang ist beim Menschen nicht an der normalen Kontrolle der Ventilation beteiligt, sondern schützt lediglich vor extremer Lungenblähung.

Humorale Regulation des Atemzentrums

Direkte Kontrolle: Sie erfolgt durch CO_2 (Messgröße $paCO_2$) und Wasserstoffionen (Messgröße pH). Das Atemzentrum wird über eine benachbarte chemosensitive Region stimuliert, die auf Wasserstoffionen anspricht. CO_2 reagiert im Liquor und in der interstitiellen Flüssigkeit des Gehirns mit H_2O zu H_2CO_3, das in H^+ und HCO_3^- dissoziiert. Das geschieht am wirksamsten im Liquor, der kaum Säurepuffer enthält. Auf die H-Ionen des Blutes reagiert das Atemzentrum viel unempfindlicher, weil die Blut-Hirn- und die Blut-Liquor-Schranke, die CO_2 schnell passieren kann, für H^+ weitgehend undurchlässig sind.

Indirekte Kontrolle: Exzitation des Atemzentrums über die Chemorezeptoren im Karotissinus und Aortenbogen, die hauptsächlich durch O_2-Mangel im arteriellen Blut (paO_2 <60 mmHg) stimuliert werden. Viel schwächer sprechen die Chemorezeptoren auch auf CO_2 und H^+ an. Bei Blutdruckabfall steigern sie via Sympathikus Herzfrequenz und Vasomotorentonus.

Quantitative Aspekte: Wichtigste Regelgröße ist der $paCO_2$. Ein pCO_2-Anstieg von 40 auf 63 mmHg in den Alveolen bewirkt eine 10fache Ventilationssteigerung. Zum einen wirkt der $paCO_2$-Anstieg im Blut direkt, zum anderen indirekt über die respiratorische Azidose atmungsstimulierend.

Ein pH-Abfall durch Vermehrung der fixen Säuren bewirkt geringere Ventilationssteigerung, da $paCO_2$ infolge kompensatorischer Hyperventilation sinkt. Im pH-Bereich 7,3–7,5 ist der Effekt auf die Ventilation 10-mal geringer als bei $paCO_2$-Drücken zwischen 35 und 60 mmHg.

Die O_2-Regulation der Atmung über die Chemorezeptoren ist normalerweise unbedeutend, da ein geringer Abfall des alveolären pO_2 die Sauerstoffsättigung des Blutes nicht wesentlich beeinträchtigt und nicht zur Stimulation der Chemorezeptoren führt. Außerdem wird eine durch O_2-Mangel induzierte Hyperventilation durch den mit der Ventilationssteigerung verbundenen Abfall des $paCO_2$ und Anstieg des pH gebremst. Bei behinderter Ventilation (obstruktives Emphysem) jedoch entfällt die Bremsung der O_2-Mangel-Stimulation, da sich das Atemzentrum an erhöhte CO_2-Drucke adaptiert. In diesen Situationen ist der O_2-Mangel maßgebendes Stimulans für die Respirationssteigerung, was man daran erkennt, dass Sauerstoffbeatmung die Atmung abschwächt und die CO_2-Konzentration im Blut steigen lässt. Es drohen respiratorische Azidose und Koma.

Auch bei niedrigen atmosphärischen O_2-Drücken im Höhenklima wird die Atmung von den Chemorezeptoren stimuliert. Nach 2- bis 3-tägiger Akklimatisation verliert das Atemzentrum 80% seiner Sensitivität gegen Änderungen des $paCO_2$. Folglich wird eine anstrengungsbedingte Hyperventilation (z.B. beim Bergsteigen) durch Absinken des $paCO_2$ nicht mehr gebremst.

Pufferfunktion der Atmung: Die Atmung wirkt pH-Verschiebungen im arteriellen Blut durch Änderungen des $paCO_2$ entgegen. Eine metabolische Azidose kann durch Hyperventilation (Abatmen von CO_2) teilweise kompensiert werden, eine metabolische Alkalose durch Hypoventilation (Retention von CO_2). Auf der anderen Seite können respiratorische Azidose und Alkalose metabolisch teilweise kompensiert werden. Eine ausführliche Darstellung erfolgt im Abschnitt über den Säure-Basen-Haushalt (▶ Kap. 3).

Zentrale Atemstimulation bei körperlicher Arbeit

Bei gesunden Athleten können O_2-Verbrauch und CO_2-Produktion bis zum 20fachen ansteigen. Bei körperlicher Anstrengung passt sich die alveolare Ventilation sofort der Stoffwechselsteigerung an. Offenbar gehen vom ZNS mit den Impulsen zur Skelettmuskulatur kollaterale Impulse zum Atemzentrum. Dieses Ansprechen der Atmung kann durch Training gesteigert werden. Die Feinregulation der Atmung unter Belastung erfolgt durch die Blutgase.

2.2 Lungenfunktionsprüfungen

Lungenfunktionsprüfungen

Ventilation
- Lungenvolumina
- Messmethoden
- Spirometrie
- Fremdgasverdünnungsmethode
- dynamische Ventilationsgrößen

Atemmechanik
- statische Compliance
- bronchialer Strömungswiderstand (Resistance

Verteilung
- Nachweis ventilatorischer Verteilungsstörungen

Diffussion
- Messung der Diffussionskapazität
- Single-Breath-Methode
- Steady-State-Methode

Atemgase und pH-Wert
- Sauerstoffmessungen
- Messung von p_aCO_2- und pH-Wert
- Blutgasanalyse bei dosierter Belastung
- Spiroergometrie

2

2.2.1 Ventilation

Lungenvolumina

Definition der Volumina und Kapazitäten (Tab. 2.1):

- **Atemzugvolumen (VT):** Volumen, das bei jedem normalen Atemzug ein- bzw. ausgeatmet wird (ca. 500 ml).
- **Inspiratorisches Reservevolumen (IRV):** Extravolumen, das über das normale Atemzugvolumen hinaus eingeatmet werden kann (ca. 3000 ml).
- **Exspiratorisches Reservevolumen (ERV):** Extravolumen, das am Ende einer normalen Ausatmung noch maximal ausgeatmet werden kann (ca. 1100 ml).
- **Residualvolumen (RV):** Volumen, das nach extremer Ausatmung in der Lunge verbleibt (ca. 1200 ml).
- **Funktionelle Residualkapazität (FRC):** Residualvolumen plus exspiratorisches Reservevolumen (ca. 2300 ml). Die FRC ist das Lungenvolumen am Ende einer normalen Ausatmung.
- **Vitalkapazität (VC):** Die Summe von Atemzugvolumen, exspiratorischem und inspiratorischem Reservevolumen. Abhängig von Alter, Größe und Geschlecht (ca. 4600 ml).
- **Inspiratorische Vitalkapazität (IVC):** Volumen, das nach langsamer maximaler Exspiration maximal eingeatmet werden kann.
- **Exspiratorische Vitalkapazität (EVC):** Volumen, das nach maximaler Inspiration maximal ausgeatmet werden kann (ca. 5% kleiner als die inspiratorische Vitalkapazität).
- **Forcierte exspiratorische Vitalkapazität (FVC):** Volumen, das nach maximaler Einatmung mit größtmöglicher Geschwindigkeit ausgeatmet werden kann. Wichtig zur Erfassung der Obstruktion der Atemwege.
- **Totale Lungenkapazität (TC):** Das maximale Lungenvolumen (ca. 5800 ml), erreicht bei tiefster Einatmung (Atemzugvolumen + inspiratorisches + exspiratorisches Reservevolumen + Residualvolum en).

Messmethoden

Spirometrie

Das klassische Spirometer besteht aus einer Trommel, die umgekehrt in ein Wasserbad eintaucht und durch ein Gegengewicht gehalten wird. In der Trommel ist Luft, und ein Rohr verbindet die Gaskammer mit dem Mund. Das atemsynchrone Heben und Senken der Trommel wird durch einen Zeiger auf einer rotierenden Trommel gegen die Zeit aufgezeichnet. In Abb. 2.3 ist das Diagramm der respiratorischen Atemexkursionen schematisch dargestellt.

Fremdgasverdünnungsmethode

Dient zur Bestimmung der funktionellen Residualkapazität (FRS), die durch einfache Spirometrie nicht zu erfassen ist. Ein Spirometer von bekanntem Volumen wird mit Luft gefüllt, der in bekannter Konzentration Helium beigemischt ist. Am Ende einer normalen Exspiration wird der Patient an dieses Spirometer angeschlossen und atmet zunächst forciert weiter aus. Dabei wird das exspiratorische Reservevolumen registriert. Es schließt sich eine minutenlange Ruheatmung an, bei der das Helium im Volumen der FRC verdünnt wird. Der Konzentrationsausgleich ist erreicht, wenn die Heliumkonzentration im Spirometer nicht weiter absinkt. Aus dem Grad der Heliumverdünnung im Spirometer und Spirometervolumen lässt sich die FRC berechnen. Die Methode wird heute nur noch selten angewandt.

Tabelle 2.1. Referenzwerte für Lungenvolumina (ca. 25-jähriger gesunder Mann)

			Einheit	Referenzwert
Volumina	Atemzugvolumen	VT	ml	500
	inspiratorisches Reservevolumen	IRV	ml	3.000
	exspiratorisches Reservevolumen	ERV	ml	1.100
	Residualvolumen	RV	ml	1.200
Kapazitäten	Vitalkapazität	VC	ml	4.700
	forcierte Vitalkapazität	FVCex	ml	4.600
	inspiratorische Vitalkapazität	IC	ml	3.500
	funktionelle Residualkapazität (thorakales Gasvolumen)	FRC (TGV)	ml	2.500
	totale Lungenkapazität	TC	ml	5.800
Ventilationsgrößen	Atemstoßtest: Einsekundenkapazität (Tiffeneau-Test)	FEV_1 FEVex	%	75% der FVC
	forciertes exspiratorisches Volumen/Sekunde	FEV_1	l/s	4

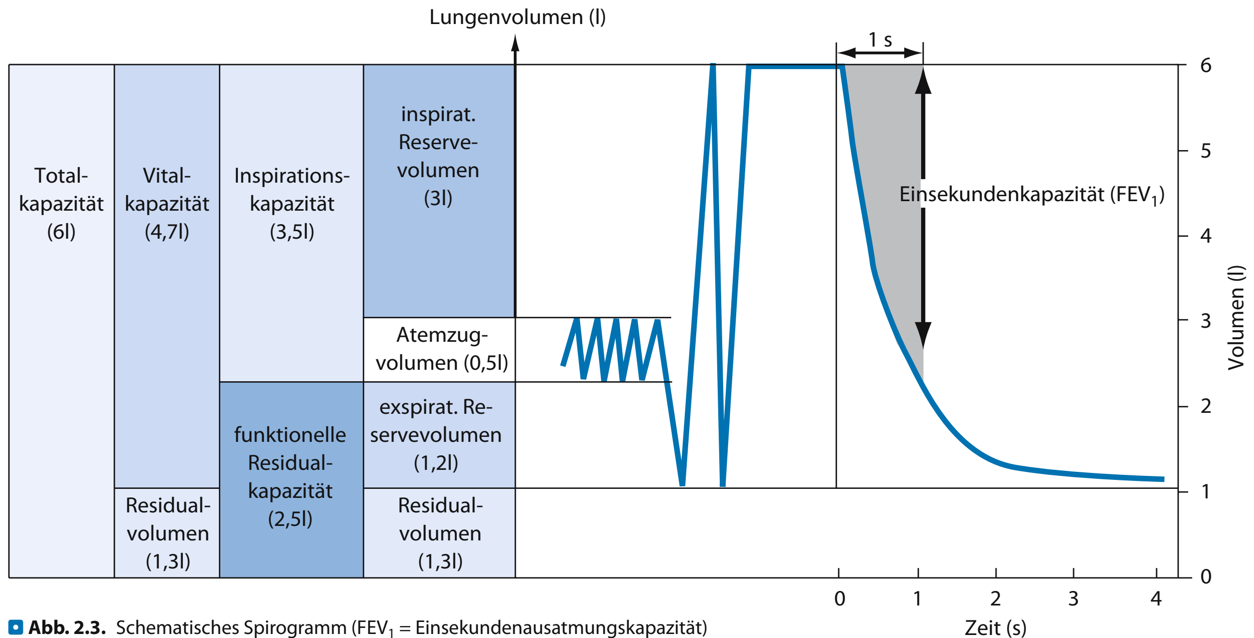


Abb. 2.3. Schematisches Spirogramm (FEV_1 = Einsekundenausatmungskapazität)

Dynamische Ventilationsgrößen

Die Messungen erfolgen mit Spirographen oder integrierenden Pneumotachographen. Letztere messen während der Atemphasen die Strömungsgeschwindigkeit der Luft (l/s) und stellen sie graphisch dar. Der **Pneumotachograph** besteht aus einer offenen Röhre, in der sich zahlreiche parallele Lamellen befinden, um einen laminaren Luftstrom zu gewährleisten. Am Anfang und Ende der Röhre befinden sich Druckrezeptoren, die den Druckgradienten im Rohr während der Strömung messen. Bei gegebenem Rohrdurchmesser ergeben sich aus den Druckgradienten die Flussgeschwindigkeiten. Mit Hilfe eines Integrators wird aus der Strömung das Volumen bestimmt.

Messwerte sind:

- **Atemfrequenz:** Ruhewert 12–18/min, je nach Atemtiefe.
- **Atemminutenvolumen (AMV):** Der Ruhewert beträgt ca. 6–8 l/min. Sollwertberechnung: Grundumsatz × 4,73.
- **Atemgrenzwert (AGW):** Maximale willkürliche Ventilation (MVV). Praktische Durchführung: Hyperventilation für 10–15 s, Umrechnung auf l/min. Normalwerte: 80–150 l/min.
- **Forciertes exspiratorisches Einsekundenvolumen (FEV_1):** Das nach maximaler Einatmung bei forcierter Ausatmung in der ersten Sekunde exspirierte Volumen (Abb. 2.3). Absolutwerte abhängig von Körpergröße und Alter. Das FEV_1 wird in Prozent der exspiratorischen forcierten Vitalkapazität angegeben: FEV_1/FVC %. Es ist dem exspiratorischen Strömungswiderstand umgekehrt proportional.
- **Fluss-Volumen-Kurve:** Mit dem Pneumotachographen werden die Flussgeschwindigkeiten (l/s) unter Messung des Flussvolumens während der Atemphasen, insbesondere der forcierten maximalen Exspiration gemessen. Auf der Ordinate ist die Flussgeschwindigkeit (l/s), auf der Abszisse das Atemvolumen aufgetragen. Es lassen sich dann neben der maximalen die Flussgeschwindigkeiten bei 25, 50 und 75% der forcierten exspiratorischen Vitalkapazität (FVC) ablesen (Abb. 2.4).

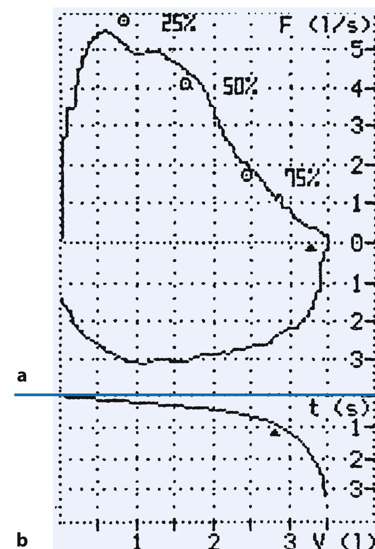


Abb. 2.4. Pneumotachographie (Normalbefund). **a** Atemstromstärke bei forcierter Exspiration, **b** forciertes exspiratorisches Volumen

2.2.2 Atemmechanik

Statische Compliance

Die statische Compliance ist definiert als Volumenänderung der Lunge pro Einheit der Druckänderung (ml/cmH_2O bzw. l/kPa) und somit ein **Maß für die Dehnbarkeit der Lunge.** Für die Lungendehnung ist der **intrapleurale Druck** maßgebend. Das ist der negative Druck (Sog), welcher nötig ist, um einen Kollaps der Lunge zu verhindern. Bei angehaltenem Atem besteht zwischen der Retraktionskraft der Lunge und dem an der Lungenoberfläche angreifenden negativen intrapleuralen Druck ein Gleichgewicht. Wird der negative intrapleurale Druck bei der Inspiration vergrößert, ist der Volumenzuwachs der Lunge pro Zentimeter Wassersäule (oder kPa) (negativer) Druckzunahme der Dehnbarkeit der Lunge proportional. Methodisch wird die Änderung des intrapleuralen Druckes während der Inspiration statt im Pleuraspalt mittels Ballonsonde im unteren Ösophagus gemessen (Ösophagusdruckmethode).

Die Compliance ist der Quotient aus eingeatmetem Volumen und der Druckdifferenz zwischen Beginn und Ende der Einatmung.
Normalwerte: Männer 0,21 l/cmH_2O (kPa) und Frauen: 0,17 l/cmH_2O (kPa).

Die Compliance ist den elastischen Rückstellkräften der Lunge umgekehrt proportional. Diese setzen sich zu einem Drittel aus der elastischen Kraft des Lungengewebes, zu zwei Dritteln aus der elastischen Kraft zusammen, die von der Oberflächenspannung des Flüssigkeitsfilms in den Alveolen ausgeht. Durch einen **Lipidfilm (Surfactant)** wird die Oberflächenspannung herabgesetzt und ein Kollaps der Alveolen verhindert.

Klinische Bedeutung: Eine pathologische Abnahme der Compliance führt zu einer Zunahme der Atemarbeit, da mehr (negativer) Druck aufgewandt werden muss, um die steife Lunge mit demselben Volumen zu füllen. Sie findet sich häufig bei restriktiven Lungenerkrankungen, kann aber auch bei akuten Veränderungen wie Ödem, Lungenentzündung und ARDS auftreten.

! Bei Lungenfibrosen und Frühgeborenen mit Surfactantmangel ist die Compliance herabgesetzt, beim Lungenemphysem erhöht.

Bronchialer Strömungswiderstand (Resistance)

Die Luftbewegung in den Atemwegen wird durch einen Druckgradienten zwischen Außenluft und Alveolarraum erzeugt. Am Ende der normalen Exspiration ist der Alveolardruck gleich dem atmosphärischen Druck der Außenluft, da keine Luft strömt. Mit Beginn der Inspiration wird der Alveolardruck durch die Thoraxdehnung seitens der Atemmuskeln negativ. Es entsteht ein Druckgradient von außen nach innen, der am Ende der Inspiration wieder verschwindet. Mit Beginn der Exspiration steigt der Alveolardruck infolge Kompression der Alveolen über den

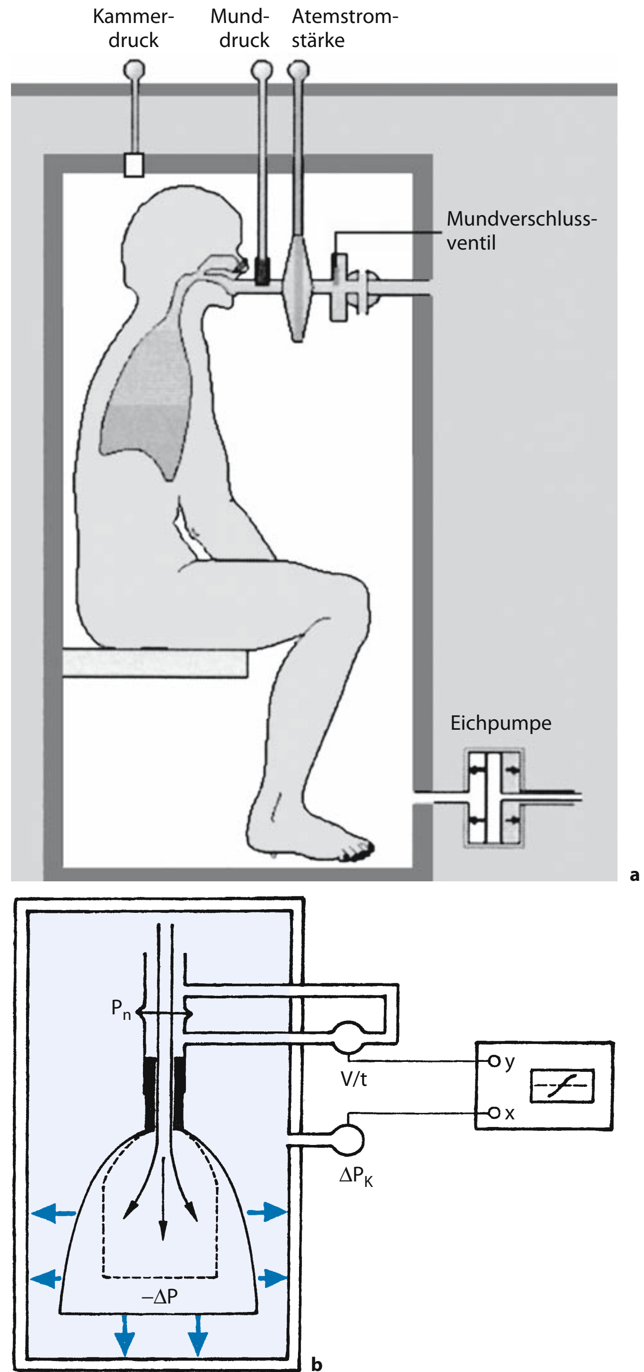


Abb. 2.5a, b. Ganzkörperplethysmograph. **a** Kammer. **b** Schema der Arbeitsweise (Pn = Pneumotachograph, V/t = Druckmanometer für Stromstärke, ΔP_K = Druckmanometer für die Messung des Kammerdrucks

atmosphärischen Druck der Außenluft; es entsteht ein Druckgradient von innen nach außen. Die Atemstromstärke (V) in l/s ist dem Druckgradienten (ΔP) zwischen Außenluft und Alveolarraum proportional und dem endobronchialen Strömungswiderstand (R) umgekehrt proportional:

$$\dot{V} = \frac{\Delta P}{R} \quad \text{und} \quad R = \frac{\Delta P\,(\text{cm } H_2O)}{V(\text{l/s})}$$

Die **Resistance** ist definiert als die Druckdifferenz zwischen Alveolarluft und Außenluft, die erforderlich ist, um 1 Liter Luft/Sekunde im Bronchialsystem strömen zu lassen. Sie kann mit verschiedenen Methoden bestimmt werden.

Unterbrechermethode: Während der Spontanatmung am Pneumotachographen werden die Atemwege am Mund 2–5×/s für weniger als 0,1 s verschlossen. In der Verschlussphase gleicht der Munddruck dem Alveolardruck. Die Atemstromstärke wird während der Öffnungsphase gemessen. Etwas aufwendiger ist die Oszillometrie, bei der am Mundstück in den Luftstrom eine schnelle kleine Wechselströmung eingeleitet wird. Aus dem Verhältnis Wechseldruck/Wechselströmung wird der Widerstand der Atemwege bestimmt.

Ganzkörperplethysmographie: Der Patient wird in den Ganzkörperplethysmographen, eine luftdichte Kammer, eingeschlossen (Abb. 2.5). Während er darin atmet, werden die Änderungen des Kammerdrucks und mittels eines Pneumotachographen die Atemstromstärke gemessen und beide auf einem XY-Schreiber registriert. Wenn sich der Brustkorb bei der Inspiration erweitert, entsteht in den Alveolen ein Unterdruck (Sog) und in der Kammer ein korrespondierender Überdruck, die beide bis zum Ende der Inspiration verschwinden, weil dann die verdrängte Kammerluft in die Lunge geströmt ist. Bei der Exspiration wird umgekehrt ein Überdruck in den Alveolen und ein Unterdruck in der Kammer erzeugt. Je größer der Strömungswiderstand, desto stärker weichen die Drucke in der Kammer bzw. in den Alveolen von der Ausgangslage ab. Das während eines Atemzyklus vom Schreiber aufgezeichnete Druckströmungsdiagramm zeigt eine Schleifenform (Resistanceschleife) mit der Inspiration im rechten oberen und der Exspiration im linken unteren Quadranten (Abb. 2.6a). Je steiler die Achse der Schleife steht, desto kleiner die Resistance. Für die Bestimmung des absoluten Wertes der Resistance muss bekannt sein, welche Alveolardruckänderung einer definierten Änderung des Kammerdrucks entspricht. Um diese Relation zu ermitteln, wird der Kammerdruck gegen den Munddruck registriert, nachdem man das Atemrohr verschlossen hat, weil dann Munddruck und Alveolardruck übereinstimmen (Abb. 2.6b). Der Patient hechelt bei diesen Messungen (Atemexkursionen ohne Luftströmung). Bei Erwachsenen sind Resistancewerte über 3,0 cm H_2O (= 0,3 kPa/l/s) als pathologisch anzusehen (Abb. 2.7). Aus den Druckänderungen bei der Hechelatmung lässt sich auch das thorakale Gasvolumen errechnen, weil aus den Druckänderungen in der Kammer die Volumenänderungen abzuleiten sind.

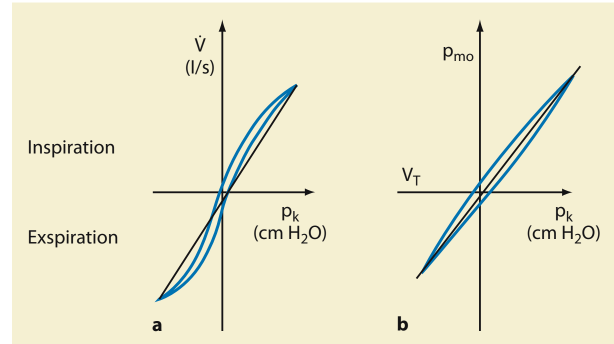


Abb. 2.6a, b. Druckströmungsdiagramm. **a** während eines Atemzyklus, **b** Mundverschlussdruckkurve (V = Atemfluss, p_k = Kammerdruck, p_{mo} = Munddruck, V_T = Atemzugvolumen

2.2.3 Verteilung

Nachweis ventilatorischer Verteilungsstörungen

Bei ventilatorischen Verteilungsstörungen wird die Lunge nicht gleichförmig beatmet. Es besteht ein Nebeneinander von hyper- und hypoventilierten Alveolen. Eine der Nachweismethoden ist die exspiratorische CO_2-Druckkurve (Abb. 2.8).

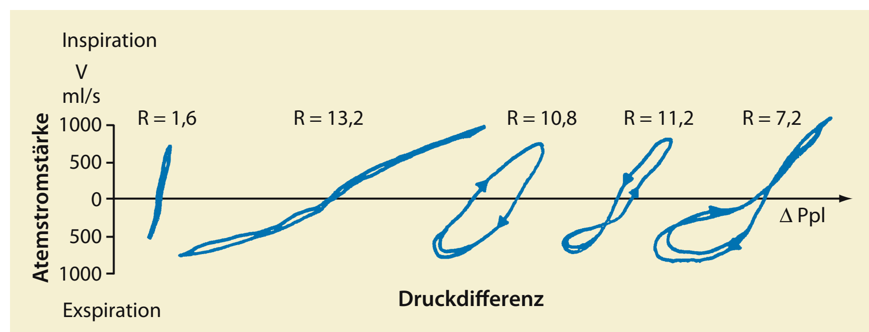


Abb. 2.7. Ganzkörperplethysmographische Resistenzkurven. Links Normalbefund, daneben Kurven von Patienten mit Atemwegsobstruktion

2

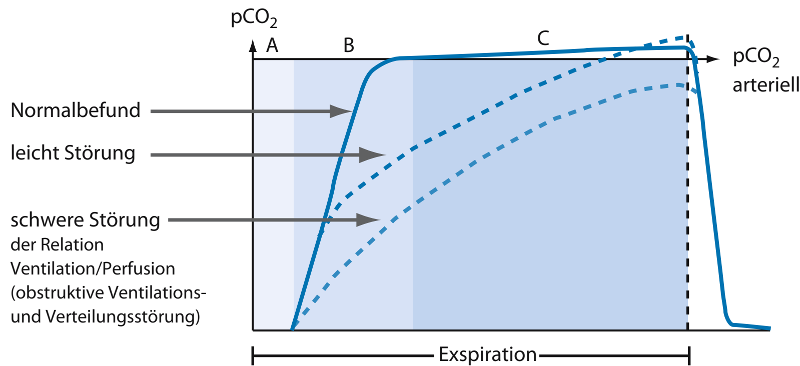


Abb. 2.8. Exspiratorische CO_2-Druckkurve. Nach tiefer Einatmung wird die Ausatmungsluft durch einen Infrarotabsorptionsschreiber geleitet, der den CO_2-Druck fortlaufend registriert. In der Druckkurve sind 3 Abschnitte zu unterscheiden: absoluter Totraum (A), Mischluftanteil (B) und Alveolarluftanteil (C). Wenn der $paCO_2$ während der Exspiration kein Plateau erreicht, sondern kontinuierlich ansteigt, muss die endinspiratorische CO_2-Konzentration in verschiedenen Lungenbezirken unterschiedlich sein (Zeichen eines gestörten Ventilation-Perfusion-Verhältnisses). Außerdem muss sich die Lunge asynchron entleeren (Obstruktion). Denn bei gleichmäßiger Ventilation (synchroner Exspiration) würden sich die Alveolarluftanteile mit niedriger und hoher CO_2-Konzentration während der Ausatmung wie im Normalfall in konstantem Verhältnis mischen

2.2.4 Diffusion

Messung der Diffusionskapazität

Die Diffusionskapazität, auch als Transferfaktor bezeichnet, ist definiert als das Gasvolumen, das bei einem Druckgradienten von 1 mmHg in jeder Minute von den Alveolen ins Blut bzw. in die Erythrozyten übertritt. Es muss dabei die alveolokapilläre Membran (Gewebeschranke) und das Blut mit seinen flüssigen und festen Bestandteilen (Blutschranke) passieren. Der Normalwert für die O_2-Diffusionskapazität bei ruhiger Atmung beträgt 21 ml O_2/min/Torr. Bei Diffusionsstörungen infolge Verdickung der respiratorischen Membran (Lungenfibrose, Stauungslunge) und bei Verkleinerung der Gesamtdiffusionsfläche (Emphysem, Lungenresektionen) ist dieser Wert herabgesetzt. Methodisch ist die Bestimmung der O_2-Diffusionskapazität für die Praxis zu aufwendig und störanfällig. Deshalb bestimmt man die Diffusionskapazität für CO, dessen Partialdruck im Lungenkapillarblut wegen der starken Affinität des CO zum Hämoglobin gleich Null gesetzt werden kann und dessen alveolärer Partialdruck folglich dem Druckgradienten an der respiratorischen Membran gleichzusetzen ist.

Single-Breath-Methode

Die Einatemzugtechnik stellt gegenwärtig das Standardverfahren dar. Sie basiert auf der CO-Diffusion während einer Apnoezeit von 10 Sekunden. Dazu wird ein CO-haltiges Mischgas nach maximaler Exspiration tief inspiriert (bis zur Totalkapazität). Nach der Apnoe enthält die Exspirationsluft weniger CO als die Inspirationsluft. Die Differenz ist ein Maß für den CO-Transfer. Die Berechnung erfordert die Kenntnis des Alveolarvolumens zur Apnoezeit und die inspiratorische Verdünnung des Kohlenmonoxids. Dazu wird dem Mischgas in geringer Konzentration Helium zugesetzt dessen Transfer zu vernachlässigen ist.

Steady-State-Methode

Bei dieser Gleichgewichtsmethode atmet der Patient für einige Minuten ein Luftgemisch mit 0,1% Kohlenmonoxid ein. Die Bestimmung der CO-Konzentration in der Atemluft erfolgt mit einem Gaschromatographen, z.B. CO-Uras.

2.2.5 Atemgase und pH-Wert im Blut

Diagnostische Bedeutung

Blutgasanalyse und pH-Bestimmung des Blutes liefern die wichtigsten Daten zu Beurteilung der globalen Lungenfunktion. Ihre Ergebnisse hängen allerdings auch vom Zustand des Herz-Kreislauf-Systems (z.B. Shunt-Vitien) und vom Säure-Basen-Haushalt (Azidose, Alkalose) ab.

Messmethode: Moderne automatisierte, computergesteuerte Mikro-pH/Blutgas-Analysatoren messen nach Eingabe einer Blutprobe aus dem arterialisierten Ohrläppchen Blutgase und pH-Wert mit Spezialelektroden. Sie liefern folgende Parameter: paO_2 (arterieller O_2-Partialdruck), $paCO_2$ (arterieller CO_2-Partialdruck), pH, Plasmabikarbonat, Basenüberschuss, O_2-Sättigung und O_2-Gehalt des Blutes.

Sauerstoffmessungen

paO_2: Normalwerte für Männer und Frauen 75–100 mmHg. Im Liegen sind die Mittel- und Grenzwerte etwa 5 mmHg niedriger als im Stehen.

SaO_2 (O_2-Sättigung): Prozentuale Sättigung des Hämoglobins im arteriellen Blut mit Sauerstoff. Normalwerte für beide Geschlechter 95–98%. Im steilen Teil der Dissoziationskurve führt ein rela-

tiv kleiner Anstieg von p_aO_2 zu einer starken Zunahme der O_2-Sättigung, ein Effekt, der bei hypoxischen Patienten den Nutzen der O_2-Inhalation erklärt.

O_2-Kapazität: Die bei Vollsättigung mit Sauerstoff an das Hämoglobin gebundene O_2-Menge in Vol.% (ml O_2/100 ml Blut). Wird aus dem Hämoglobingehalt berechnet: 1 g Hb bindet 1,34 ml O_2. Bei einem Hb-Gehalt von 16 g/100 ml Blut ergibt sich eine O_2-Kapazität von 21,4 Vol%. Der physikalisch gelöste Sauerstoff erreicht bei einem pO_2 der Atemluft von 95 mmHg nur 0,29 Vol%.

Hypoxie: Erniedrigter p_aO_2-Partialdruck im Blut. **Ursachen:** O_2-Mangel in der Atemluft (Höhenklima), Ventilationsstörungen, Störungen des Ventilation-Perfusion-Verhältnisses, Diffusionsstörungen, Rechts-Links-Shunt.

Hypoxämie: Verminderte O_2-Menge pro Volumeneinheit Blut, verglichen mit dem O_2-Gehalt des Blutes einer Normalperson unter denselben atmosphärischen Bedingungen. **Ursachen:** Wie bei Hypoxie, außerdem bei Anämien und CO-Intoxikation. Kann bei herabgesetztem pO_2 durch sekundäre (kompensatorische) Polyzythämie teilweise ausgeglichen werden.

Messung von p_aCO_2 und pH-Wert mit Berechnung der Basen

p_aCO_2: Normalwerte für Männer 35–45 mmHg, für Frauen 32–42 mmHg.

Hypokapnie: Erniedrigter p_aCO_2, stets durch Hyperventilation bedingt.

Hyperkapnie: Erhöhter p_aCO_2-Partialdruck, stets durch alveoläre Hypoventilation bedingt.

pH-Normalwerte: Männer: 7,34–7,44; Frauen 7,35–7,45. Die Variationsbreite ist beim Individuum kleiner als im Kollektiv.

> **Bei pH-Werten <7,34 liegt eine Azidose, bei pH-Werten >7,44 eine Alkalose vor.**

Plasmabikarbonat: Aktuelle Konzentration von Bikarbonat im Plasma.
- **Normalwerte:** Für Männer 22–26, für Frauen 20–24 mmol/l.
- **Erhöhte Werte:**
  - bei primärer metabolischer Alkalose (pH >7,45, p_aCO_2 durch kompensatorische Hypoventilation erhöht)
  - kompensatorisch bei respiratorischer Azidose (pH <7,34, p_aCO_2 durch primäre Hypoventilation erhöht).
- **Erniedrigte Werte:**
  - bei metabolischer Azidose (pH <7,34, p_aCO_2 durch kompensatorische Hyperventilation herabgesetzt)
  - kompensatorisch bei respiratorischer Alkalose (pH >7,45, p_aCO_2 durch primäre Hyperventilation herabgesetzt).
- **Standardbikarbonat:** Konzentration von Bikarbonat im Blutplasma, äquilibriert mit einem Gas von 40 mmHg pCO_2 und 100 mmHg pO_2 bei 37 °C. Normalwerte: Für Männer und Frauen 22–26 mmol/l.

Weitere Ausführungen über den Säure-Basen-Haushalt im ► Kap. 3.

Ergometrie: Blutgasanalyse bei dosierter Belastung

Methode: Gemessen werden p_aO_2, p_aCO_2 und pH-Wert bei stufenförmiger Belastung am Fahrradergometer oder Laufband.

Normalbefunde: Bei aerober dynamischer Arbeit bis etwa 50% der maximalen Sauerstoffaufnahmekapazität (VO_{2max}) steigt p_aO_2 leicht an, weil zusätzliche Alveolen ventiliert werden (Vergrößerung des Ventilation-Perfusion-Quotienten). Dabei bleiben p_aCO_2 und pH-Wert konstant, weil das vermehrt gebildete CO_2 abgeatmet wird.

Bei weiter steigender Belastung wird zur aeroben auch anaerobe Energie benötigt, bei deren Gewinnung Laktat entsteht. Während p_aO_2 noch etwas ansteigt, senkt das Laktat den Bikarbonatspiegel. Um den pH-Abfall zu bremsen, wird durch Ventilationssteigerung vermehrt CO_2 abgeatmet, was zum Absinken von p_aCO_2 führt. Wenn der pH-Wert auf etwa 7,24 abgesunken ist, erfolgt durch die Azidose eine Hemmung der Muskelkontraktion, und die absolute Belastungsgrenze ist erreicht.

Pathologische Befunde

Diffusionsstörung: In Ruhe ist der p_aO_2 herabgesetzt und der p_aCO_2 durch kompensatorische Hyperventilation ebenfalls erniedrigt. Unter Belastung sinkt der p_aO_2 weiter ab, während der p_aCO_2 durch vermehrten Anfall von CO_2 auf normale Werte ansteigt.

Verteilungsstörung: In Ruhe erniedrigter p_aO_2, der p_aCO_2 normal oder herabgesetzt. Unter Belastung Anstieg von p_aO_2 durch Verbesserung des Ventilation-Perfusion-Quotienten; Absinken von p_aCO_2 durch Laktatazidose.

Hypoventilation: In Ruhe herabgesetzter p_aO_2 und erhöhter p_aCO_2 (da CO_2 ungenügend abgeatmet wird). Unter Belastung kann sich p_aO_2 normalisieren, p_aCO_2 bleibt erhöht.

Spiroergometrie

Methode: Messung der O_2-Aufnahme (VO_2) und CO_2-Abgabe (VCO_2) unter pH-Kontrolle bei steigender Belastung am Fahrradergometer oder Laufband. Dazu werden mit einem Pneumotachographen das Atemminutenvolumen und mit Sensoren die Gaskonzentrationen in der Ein- und Ausatemluft bestimmt.

Parameter:
- **Anaerobe Schwelle:** VO_2 und VCO_2 steigen in der aeroben Phase im Verhältnis 1:1 an. Der respiratorische Quotient

(RQ) ist 1. Die anaerobe Schwelle ist erreicht, sobald die VCO2 wegen Laktatbildung stärker anzusteigen beginnt als VO2. Der RQ (VCO2/VO2) wird >1.

- **Dauerleistungsgrenze (Arbeitskapazität):** Sie ist erreicht, wenn die Laktatazidose nicht mehr ventilatorisch kompensiert wird und der pH-Wert zu sinken beginnt. Zu diesem Zeitpunkt geht die VCO_2 leicht zurück, während das Atemminutenvolumen exponentiell ansteigt.
- **Maximale Saueraufnahmekapazität:** Definiert als die O_2-Aufnahme bei einem pH-Wert von 7,25 bzw. vorzeitiger Erschöpfung. Bei Lungenkrankheiten und Herzinsuffizienz ist die maximale O_2-Aufnahme deutlich herabgesetzt. Untrainierte junge Männer erreichen 3.600 ml/min, trainierte Athleten 4.000 ml/min, Marathonläufer 5.100 ml/min. Die maximale Sauerstoffaufnahmekapazität steigt mit der Zahl der Mitochondrien in der Skelettmuskulatur, denn dort finden die Oxydationsprozesse statt.

2.3 Störungen der Atmung

Störungen der Atmung

Allgemeine Störungen
- Dyspnoe
- Hyperventilation
- Hypoventilation
- periodische Atmung
- Zyanose

Obstruktion
Restriktion
Verteilungsstörungen
Diffusionsstörungen
respiratorische Insuffizienz
ARDS (adult/acute respiratory distress syndrome)
Schlafapnoe

2.3.1 Allgemeine Symptome

Dyspnoe

Definition. Unangenehme Empfindung einer inadäquaten Anstrengung bei der Atmung. Vom Patienten beschrieben als Lufthunger, Kurzatmigkeit, Atemlosigkeit, Atembeklemmung, schweres Atmen, Atemnot und im Extremfall als Erstickungsgefühl.

Pathophysiologie. Die Empfindung Dyspnoe kann durch mindestens 3 Mechanismen hervorgerufen werden:

- **Gesteigerte Atemarbeit:** Durch erhöhten Kraftaufwand für eine adäquate Atmung bei obstruktiven und restriktiven Ventilationsstörungen, insbesondere Lungenstauung (herabgesetzte Compliance infolge Blutüberfüllung bzw. Ödembildung in der Lunge). Vermittelt durch afferente, über den N. vagus geleitete Impulse von Gelenk-, Sehnen- und Muskelrezeptoren der Brustwand. Die Atemnot während und nach erschöpfender körperlicher Anstrengung wird auch empfunden, aber als ein normales Phänomen ohne Beunruhigung.
- **Abnorme Konstellation der Blutgase:** Stimulation des Atemzentrums durch arterielle Hypoxie (Höhenklima, Diffusionsstörungen), Hyperkapnie (Hypoventilation bei Atemmuskelparese und Lungenaffektionen) und Azidose (diabetisches Koma).
- **Psychogene Faktoren:** Emotional bedingte Stimulation des Atemzentrums mit einer die metabolischen Bedürfnisse übersteigenden Ventilation, die zur Hyperventilationstetanie führen kann. Meistens sind es Patienten mit Angstneurosen.

Klinik. Das Symptom Dyspnoe lässt sich nach folgenden Kriterien weiter differenzieren:

- **Qualität:** Asthmatiker geben Giemen und exspiratorische, aber auch inspiratorische Dyspnoe an. Erstickungsgefühl bei Lungenödem, massiven Pleuraergüssen und Atemmuskellähmung.
- **Zeitliche Entwicklung:** Zu unterscheiden sind folgende Kategorien:
  - **plötzlich und dramatisch (in Minuten):** Pneumothorax, große Lungenembolie, akutes Lungenödem, Aspiration
  - **akut (in Stunden):** Pneumonie, akute Lungeninfiltrationen (allergische Alveolitis), Asthma, Linksinsuffizienz
  - **subakut (über Tage):** Pleuraerguss, Bronchialkarzinom, subakute Lungeninfiltrationen (z.B. Sarkoidose)
  - **chronisch (über Monate oder Jahre):** chronische Obstruktion der Atemwege, diffuse Lungenfibrose, nicht pulmonale Ursachen (Anämie, Hyperthyreose)
  - **intermittierend:** Bronchialasthma, Linksinsuffizienz, rezidivierende Lungenembolien.

Differenzialdiagnosen. Unterscheidung zwischen pulmonaler und kardialer Dyspnoe nach dem körperlichen Untersuchungsbefund, dem Röntgenbild des Thorax und der Spirometrie. Kardiale Ursachen sind durch EKG (akuter Infarkt), Echokardiographie (Linksinsuffizienz) und einen Anstieg des BNP bzw. NT-ProBNP im Serum zu erfassen.

Therapie. Kausal nach zugrunde liegender Erkrankung. Symptomatisch: Sauerstoffzufuhr durch die Nasensonde, bei Lungenstauung i.v. Schleifendiuretika.

Hyperventilation

Definition. Im Verhältnis zum Energiestoffwechsel gesteigerte Gesamtventilation.

Klassifizierung.
- **Primäre Hyperventilation:** Gesteigerte Ventilation bei psychogener Stimulation des Atemzentrums (Angst, Schmerz, Erregung). Führt zur Hypokapnie und respiratorischen Alkalose.
- **Kompensatorische Hyperventilation:**
  - Bei Hypoxie durch Diffusionsstörungen. Das Atemzentrum wird über die peripheren Chemorezeptoren stimuliert.
  - Bei diabetischer Azidose zur Bremsung des pH-Abfalls.

Die gesteigerte Ventilation bei körperlicher Arbeit ist keine Hyperventilation.

Hypoventilation

Definition. Im Verhältnis zum Energiestoffwechsel herabgesetzte Gesamtventilation.

Klassifizierung.
- **Primäre Hvpoventilation:** Bei respiratorischer Insuffizienz mit erhöhtem p_aCO_2 und respiratorischer Azidose.
- **Kompensatorische Hypoventilation:** Zur CO_2-Retention bei metabolischer Alkalose (pH-Anstieg hemmt das Atemzentrum).

Periodische Atmung

Cheyne-Stokes-Atmung

Alternierende Perioden von Hyperpnoe (mit Zu- und Abnahme der Atemtiefe bei normaler Atemfrequenz) und Apnoe (Abb. 2.9a).

Pathogenese. Verzögerter Bluttransport von der Lunge zum Atemzentrum im Hirnstamm. Infolgedessen wird noch weiter geatmet, obwohl der pCO_2 im Lungenvenenblut bereits stärker abgesunken ist. Erreicht das arterielle Blut mit niedrigem p_aCO_2 das Atemzentrum, kommt es zur Apnoe. Ursachen der Strömungsverzögerung: Herzinsuffizienz mit Vergrößerung des linken Ventrikels, Vitien, Kreislaufschock. In den apnoischen Phasen sinkt der p_aO_2, während der p_aCO_2 steigt. Die anschließende Ventilationssteigerung kommt durch den p_aCO_2-Effekt auf das Atemzentrum und den p_aO_2-Effekt auf die Chemorezeptoren zustande. Durch O_2-Beatmung kann letztere Komponente ausgeschaltet werden. Auch direkte Läsionen des Atemzentrums (Hirndruck etc.) können zur Cheyne-Stokes-Atmung führen.

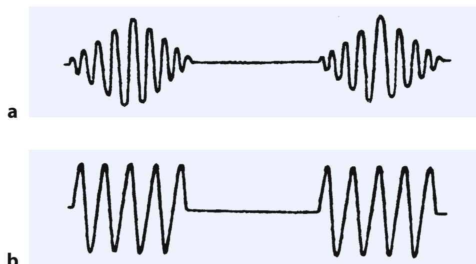


Abb. 2.9a, b. Periodische Atmung. **a** Cheyne-Stokes-Atmung, **b** Biot-Atmung

Biot-Atmung

Auf mehrere Atemzüge von gleichem Abstand und gleicher Amplitude folgt eine apnoische Pause. Die Dauer der Zyklen ist variabel (Abb. 2.9b).

Pathogenese. Direkte Schädigung des Atemzentrums durch Traumen, Kompression, Ischämie etc.

Zyanose

Definition. Blaufärbung der Haut und der sichtbaren Schleimhäute durch erhöhten Gehalt des Kapillarblutes an reduziertem Hämoglobin.

Pathogenese. Reduziertes Hämoglobin (Hb red.) hat eine intensiv blaue Eigenfarbe, die viel kräftiger ist als die rote Farbe des Oxyhämoglobins. Maßgebend ist nicht die relative, sondern die absolute Konzentration des reduzierten Hämoglobins:
- **leichte Zyanose:** Hb red. 3–4 g/100 ml Blut
- **starke Zyanose:** Hb red. 5 g/100 ml Blut und mehr.

Bei Polyzythämie genügt ein relativ geringer Abfall der O_2-Sättigung des Blutes, um eine Zyanose entstehen zu lassen, bei Anämien muss die O_2-Untersättigung stärker sein als im normalen Blut. Selten kommt eine Zyanose durch Methämoglobinbildung vor. Nach dem Entstehungsmechanismus unterscheidet man 2 Formen der Zyanose:
- **Zentrale Zyanose:** Resultiert aus einer Herabsetzung der arteriellen O_2-Sättigung, z.B. bei respiratorischer Insuffizienz. Sie betrifft Haut (Lippen, Wangen, Nagelbett) und Schleimhäute (Zunge). Bei kardialem und pulmonalem Rechts-Links-Shunt nimmt sie unter körperlicher Belastung zu.
- **Periphere Zyanose:** Entsteht durch gesteigerte O_2-Ausschöpfung des Kapillarblutes der Haut bei verminderter arterieller Durchblutung und langsamem Blutfluss. **Ursachen:** Vasokonstriktion durch Kälteeinwirkung, Arterienspasmen (Morbus Raynaud), arterielle Embolien (Hautblässe mit zyanotischer Komponente), Herz- und Kreislaufinsuffizienz mit kompensatorischer kutaner Vasokonstriktion und bei venöser Stauung.

2.3.2 Obstruktion

Definition. Obstruktion bedeutet Verengung der Atemwege.
Unterschieden werden 2 Formen:
- **Endobronchiale Obstruktion:** Lumeneinengung durch Schleimhautschwellung, Sekret und Spasmen der Bronchialmuskulatur (durch β-Rezeptorenblocker begünstigt). Kommt bei **Asthma** und chronischer **obstruktiver Bronchitis** vor.

- **Exobronchiale Obstruktion:**
  - **Lumeneinengung** infolge Herabsetzung der die Bronchien offenhaltenden elastischen Zugkräfte des Lungengewebes. Vorkommen: beim **Emphysem.**
  - Abnorme **Kollapsbereitschaft der Bronchien** durch chronische Bronchitis.
  - **Kompression von außen** durch Malignome.

Pathophysiologie. Die Obstruktion beeinträchtigt Atemmechanik, Ventilation und Lungenkreislauf. Sie kann dadurch zu schweren Funktionsstörungen der Lunge und des rechten Herzens führen.

Veränderungen der Ventilation und Atemmechanik: Die obstruktionsbedingte Erhöhung des bronchialen Strömungswiderstandes steigert die Atemarbeit. Da die Exspiration auch bei schwerer Obstruktion in Ruhe passiv (durch die Retraktionskraft der Lunge) erfolgt, muss die Lunge zur Vergrößerung der Retraktionskraft inspiratorisch stärker vorgedehnt werden. Bei schwerer Obstruktion ist die Exspiration so verlangsamt, dass sie von der Inspiration vor Erreichen des normalen Ruhevolumens unterbrochen wird. Es kommt zur Hyperinflation der Lunge mit Erhöhung der funktionellen Reservekapazität, die bei geschwächter Lungenstruktur eine Emphysembildung begünstigt. Mit sekundärem Elastizitätsverlust der Lunge nimmt das Residualvolumen und folglich auch die Totalkapazität zu. Während die Inspiration bei der Obstruktion durch die an den Bronchien radiär angreifende Retraktionskraft des Lungengewebes erleichtert wird, kommt es bei forcierter Exspiration, also bei körperlicher Belastung, durch Kompression der kleinen Bronchien zu einer erheblichen Steigerung des Strömungswiderstandes. Durch den kompensatorischen Einsatz der exspiratorischen Atemmuskeln werden die endexspiratorischen Intrapleuraldrucke bei Arbeitsbelastung positiv, während sie beim Gesunden unter dem Atmosphärendruck bleiben. Die Atemfrequenz nimmt auf Kosten der Atemtiefe zu. Es resultiert eine Belastungsdyspnoe in schweren Fällen eine Ruhedyspnoe.

Veränderungen der Verteilung: Die Atemwegsobstruktion führt zur regionalen Minderbelüftung der Alveolen mit Absinken des Ventilation-Perfusion-Quotienten. Zunächst fällt dadurch der p_aO_2 ab, in schweren Fällen mit globaler alveolärer Hypoventilation kommt es außerdem zum Anstieg des p_aCO_2 und zur respiratorischen Azidose.

Steigerung des pulmonalen Strömungswiderstandes: Die mit der Obstruktion verbundene Verteilungsstörung bewirkt in den minderbelüfteten Lungenbezirken eine reflektorische Vasokonstriktion, die eine pulmonale Hypertonie mit Rechtsinsuffizienz zur Folge haben kann.

Diagnostische Kriterien.
Auskultation: Überwiegend exspiratorisches Giemen und Brummen über allen Lungenabschnitten.

Spirometrie: Herabsetzung des forcierten exspiratorischen Einsekundenvolumens (FEV_1) und des Quotienten FEV_1/FVC(%). In schweren Fällen ist auch die FVC herabgesetzt. Abnahme der maximalen exspiratorischen Atemstromstärke. Abnorme Fluss-Volumen-Kurve.

Resistance-Messung: In Ruhe erhöhte Resistance-Werte bei der Ganzkörperplethysmographie und mit der Unterbrecher- oder Oszillationsmethode.

Volumenmessungen: Erhöhung des Residualvolumens (RV) und der funktionellen Residualkapazität (FRC). Das führt zur Vergrößerung der Totalkapazität.

Blutgasbestimmung: Nachweis der partiellen oder globalen respiratorischen Insuffizienz als Obstruktionsfolge (▶ unten).

2.3.3 Restriktion

Definition. Restriktion bedeutet verminderte Dehnbarkeit der Lunge oder der Brustwand.

Vorkommen. Bei schweren Thoraxdeformitäten, massiver Fettsucht, Pneumothorax, Pleuraergüssen, Lungenstauung, Lungenödem, Atelektasen, massiven Pneumonien und diffusen Fibrosierungsprozessen (Tuberkulose, Sarkoidose, Pneumokoniosen, zystischer Fibrose, Strahlenfibrose, idiopathischer Lungenfibrose).

Pathophysiologie. Steigerung der Atemarbeit durch Erschwerung der Inspiration. Verminderung der Lungenbelüftung durch Begrenzung der Inspiration. Verteilungsstörungen infolge Inhomogenität der Belüftung, in schweren Fällen respiratorische Insuffizienz.

Diagnostische Kriterien.
Volumenmessungen: Verkleinerung der inspiratorischen Vitalkapazität, des Residualvolumens und der Totalkapazität. Der absolute Wert des forcierten exspiratorischen Einsekundenvolumens (FEV_1) ist zwar verkleinert, der Quotient FEV_1/FVC% jedoch normal, da keine Obstruktion vorliegt.

Compliance-Bestimmung: Herabgesetzte Werte, bei pulmonalen Ursachen mit erhöhtem, bei pleuralen und thorakalen Ursachen der Restriktion mit normalem transpulmonalem Druck.

Blutgasbestimmung: Nachweis der sekundären respiratorischen Insuffizienz (▶ unten).

2.3.4 Verteilungsstörungen

Definition. Störungen des Ventilation-Perfusion-Verhältnisses, d.h. des Gleichgewichtes zwischen Ventilation und Perfusion der Alveolen mit Beeinträchtigung des Gasaustausches.

Ventilatorische Verteilungsstörungen: Primäre Störung der Ventilation mit erniedrigtem Ventilation-Perfusion-Quotienten

(obstruktive und restriktive Ventilationsstörungen aller Art) oder Wegfall der Ventilation (Atelektasen, Pneumothorax, Kompression durch Ergüsse).

Zirkulatorische Verteilungsstörungen: Primäre Störung der Lungenperfusion aus verschiedenen Ursachen (z.B. durch Lungenembolien) und bei intrapulmonalen Shunts.

Pathophysiologie. Das schon in der normalen Lunge vorhandene, funktionell aber belanglose Ungleichgewicht zwischen Ventilation und Perfusion wird durch die meisten generalisierten Lungenerkrankungen und Okklusionen der Lungengefäße erheblich verstärkt. Sowohl O_2-Aufnahme als auch CO_2-Ausscheidung werden erschwert. Letztere kann durch kompensatorische Hyperventilation normal belüfteter und perfundierter Lungenbezirke ausgeglichen werden. Da die O_2-Sättigung des Kapillarblutes in normal belüfteten Alveolen schon fast maximal ist, kann sie durch Hyperventilation nur begrenzt gesteigert werden. Es resultiert eine Hypoxämie, die in schweren Fällen nur durch Erhöhung des Sauerstoffpartialdrucks der Atemluft, also durch Sauerstoffzufuhr per Nasensonde gebessert werden kann.

Diagnostische Kriterien. Eine Verteilungsstörung liegt vor, wenn der p_aO_2 bei normalem oder herabgesetztem p_aCO_2 erniedrigt ist. In leichteren Fällen normalisiert sich der p_aO_2 während körperlicher Belastung durch Zunahme der Ventilation und Perfusion unter Ausgleich von Inhomogenitäten. Auf Verteilungsstörungen weist auch eine abnorme exspiratorische CO_2-Druckkurve hin (Abb. 2.8). Direkt zu erfassen sind Verteilungsstörungen (besonders nach Lungenembolie) durch kombinierte Anwendung der Ventilationsszintigraphie mit ^{133}Xenon und der Perfusionsszintigraphie mit ^{99m}Tc-Mikrosphären.

2.3.5 Diffusionsstörungen

Definition. Störungen der Atmung infolge Verkleinerung der O_2-Diffusionskapazität der Lunge.

Ursachen. Nach den Determinanten der O_2-Diffusionskapazität ergibt sich die folgende Einteilung:
- **Alveokapillärer Block:** Verlängerung der Diffusionsstrecke zwischen Alveolarwand und Erythrozyten. Kommt bei interstitiellen Lungenfibrosen, interstitieller Pneumonie und Lungenstauung vor. Für eine Hypoxie weniger bedeutsam als die oft gleichzeitig bestehende Verteilungsstörung.
- **Verkleinerung der Gasaustauschfläche:** Bei Lungenemphysem, Alveolarzellkarzinom und als Pneumektomiefolge.
- **Anämie:** Reduziert die O_2-Aufnahmekapazität des Blutes. Bei CO-Intoxikation ist sie blockiert.

Pathophysiologie. Diffusionsstörungen sind meistens mit Verteilungsstörungen kombiniert. Sie betreffen nur die O_2-Diffusion, da CO_2 sehr leicht diffundiert. Die Hypoxämie löst eine kompensatorische Hyperventilation aus.

Diagnostische Kriterien. Bestimmung des CO-Transferfaktors, der herabgesetzt ist (▶ oben). Bei Emphysem ist wegen des Elastizitätsverlustes gleichzeitig die Compliance vergrößert.

2.3.6 Respiratorische Insuffizienz

Definition. Kritische Hypoxämie mit einem p_aO_2 <60 mmHg bei normalem, erniedrigtem oder erhöhtem p_aCO_2. Erst unterhalb eines p_aO_2 von 60 mmHg sinkt die arterielle O_2-Sättigung unter 90%. In jedem Fall geht von der Hypoxämie die wesentliche Bedrohung des Organismus aus.

Klassifizierung.
Typ I: Akute hypoxämische respiratorische Insuffizienz: Primär ist die arterielle Sauerstoffaufnahme in der Lunge herabgesetzt (p_aO_2 <60 mmHg), während CO_2 normal oder gesteigert abgeatmet wird. Erst wenn die kompensatorische Ventilationssteigerung zur Erschöpfung der Atemmuskulatur führt, resultiert eine Hypoventilation mit Anstieg des p_aCO_2. Kommt bei Überflutung der Alveolen mit Flüssigkeit aus folgenden Ursachen vor:
- Lungenödem durch Stauung im kleinen Kreislauf bei Herzinsuffizienz
- Lungenödem ohne Drucksteigerung im linken Vorhof bei ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome), dem eine primäre Lungenschädigung durch Sepsis, Pneumonie, Magensaftaspiration, multiple Bluttransfusionen und Pankreatitis zugrunde liegen kann.

Typ II: Ventilatorischer Typ: Das Primäre ist eine alveoläre Hypoventilation, die zum Absinken des p_aO_2 und zum Anstieg des p_aCO_2 führt, also zu einer globalen respiratorischen Insuffizienz. Mit dem Anstieg des p_aCO_2 auf >50 mmHg ist ein gleichhoher Anstieg des pCO_2 in der Alveolarluft verbunden, der gemäß der Alveolargasformel den pO_2 in der Alveolarluft herabsetzt. Die Sauerstoffaufnahme wird dadurch zusätzlich beeinträchtigt. Mechanismen der ventilatorischen Insuffizienz sind:
- Störungen der zentralen Atemstimulation durch überdosierte Sedativa, Hirnstammschädigung, Schlafapnoe-Erkrankungen, Hypothyreose
- Schwäche oder Lähmung der Atemmuskulatur bei Myasthenia gravis, amyotrophischer Lateralsklerose, Guillain-Barré-Syndrom, Phrenikusläsion, Myopathie, Hypokaliämie, Botulismus
- Erschöpfung der Atemmuskulatur durch gesteigerte Atemarbeit bei herabgesetzter Compliance der Lunge (alveolares Ödem, Atelektasen) oder der Brustwand (extreme Kyphoskoliose, Abb. 2.10), Pneumothorax, Pleuraergüsse, Zwerchfellhochstand und bei erhöhtem bronchialen Strömungswiderstand (COPD).

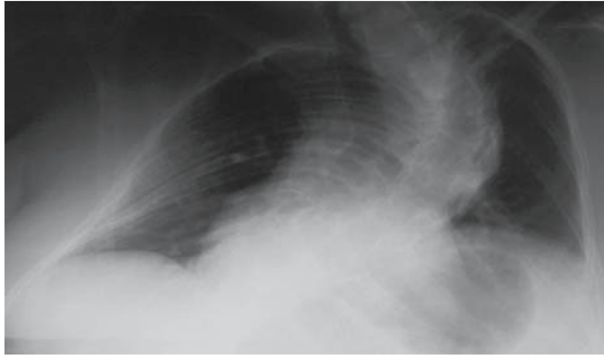


Abb. 2.10. 72-jähriger Patient mit schwerer Kyphoskoliose. Im Verlauf Ausbildung einer schweren restriktiven Ventilationsstörung mit respiratorischer Insuffizienz. Stabilisierung unter nichtinvasiver Maskenbeatmung

Typ III: Respiratorische Insuffizienz durch ausgedehnte, meist perioperativ auftretende Atelektasen mit Hypoxämie und gesteigerter Atemarbeit. Entstehungsmechanismus: Abnahme des Residualvolumens unter der Allgemeinnarkose. Dadurch Kollaps der abhängigen Lungenpartien.

Typ IV: Respiratorische Insuffizienz im Schock aufgrund einer Hypoperfusion der Atemmuskulatur, die unter respiratorischem Distress bis zu 40% des Herzminutenvolumens benötigt und in ein O_2-Defizit gerät.

Klinik.

Symptome der Hypoxie: Benommenheit, Desorientiertheit, Verwirrtheit, Unruhe, Aggressivität, Störungen der Intelligenz sowie klinisch-physikalische Befunde wie Tachypnoe oder Hypopnoe, Tachykardie, leichte Hypertonie, Zyanose, periphere Vasokonstriktion, seltener Bradykardie und Hypotonie.

Symptome der Hyperkapnie: Konzentrationsschwäche, Müdigkeit, Muskelschwäche, respiratorische Azidose.

Therapie.

Kausale Behandlung

Behandlung der Grundkrankheit soweit möglich.

Symptomatische Behandlung

Sauerstoffinhalation: Zur Beseitigung der Hypoxämie von vitaler Bedeutung. Darf nicht aus Furcht vor CO_2-Narkose und respiratorischer Azidose unterlassen werden. Applikation über Gesichtsmaske oder Nasensonde. Mit der nasalen Sonde ist bei einem O_2-Fluss von 1–6 l/min eine Sauerstoff-Fraktion in der inspiratorischen Atemluft (FiO_2) von 0,24–0,35 zu erreichen. Erst oberhalb einer FiO_2 von 0,6 beginnen Intoxikationserscheinungen (Tracheobronchitis, Atelektasen, respiratorische Insuffizienz). Der p_aO_2 soll auf >60 mmHg gebracht werden.

Nichtinvasive Atemhilfe: Teilweise oder komplette maschinelle Ventilation ohne endotracheale Intubation über Nasen- oder Gesichtsmaske. Indiziert bei Hypoventilation mit Hyperkapnie infolge Schwäche der Atemmuskulatur. Die Inspiration wird mit Druckluft herbeigeführt, die Exspiration erfolgt spontan. Getriggert werden die Atemzüge durch die Atemanstrengung des Patienten oder den Ventilator entsprechend der eingestellten Frequenz. Das Atemzugvolumen kann volumen- oder druckgesteuert appliziert werden. Es handelt sich um assistierte Beatmung, bei der die Spontanatmung erhalten bleibt. Volumengesteuert ist die IPPV (Intermittend Positive Pressure Ventilation), druckgesteuert die BIPAP (Biphasic Positive Airway Pressure Ventilation).

Invasive Atemhilfe: Maschinell assistierte oder kontrollierte Ventilation über Endotrachealtubus.

- **Zugangswege:** Orotracheal, nasotracheal, Tracheostoma (nach Dilatationstracheotomie).
- **Indikationen:** Atemstillstand, schwere respiratorische Insuffizienz.
- **Ventilatortypen:**
  - **Druckgesteuerter Ventilator:** Beatmung bis zu einem vorgegebenen Atemwegsdruck, danach passive Exspiration. Das Atemzugvolumen ist von der thorakopulmonalen Compliance und dem Atemwegswiderstand abhängig.
  - **Volumengesteuerter Ventilator:** Das Atemzugvolumen und der maximal zugelassene Spitzendruck werden vorgewählt. Der Atemwegsdruck passt sich innerhalb der Grenzen den Volumenbedürfnissen an.

Lungentransplantation

Lungentransplantationen kommen im Endstadium der meisten nichtmalignen Lungenerkrankungen als letzte therapeutische Option in Betracht. Im Jahr 2003 wurden in Deutschland 212 Lungentransplantationen durchgeführt. Die Transplantationsfrequenz wird weltweit durch den Mangel an Organspendern begrenzt.

Indikation: Am häufigsten bei folgenden Grundkrankheiten:

- chronische obstruktive Lungenerkrankung (39%)
- Lungenfibrose (17%)
- zystische Fibrose (10%)
- α_1-Proteinasen-Inhibitor-Mangel (9%)
- idiopathische pulmonale Hypertonie (4%)
- Bronchiektasen (2,5%).

Operationsverfahren:

- **Einseitige Lungentransplantation (SLTx):** Nur ein Lungenflügel wird transplantiert. Der zweite Lungenflügel des Empfängers wird belassen.
- **Bilaterale oder doppelseitige Lungentransplantation (DLTx):** Es werden beide Lungenflügel übertragen.
- **Herz-Lungen-Transplantation (HLTx):** Herz und beide Lungenflügel des Spenders werden en bloc transplantiert.

Eine **bilaterale Transplantation** ist bei Bronchiektasen notwendig, weil die bronchiale Infektion auf das Transplantat überspringen könnte. Die Herz-Lungen-Transplantation ist beim Eisenmenger-Syndrom mit komplexen Herzanomalien obligatorisch und in Fällen wo Lungen- und Herzkrankheit im Endstadium sind. Ein Cor pulmonale muss nicht ersetzt werden, weil sich der rechte Ventrikel nach der Transplantation erholt. Bei den übrigen Lungenkrankheiten sind SLTx oder DLTx akzeptabel. Letztere erzielt bei COPD und α_1-Antitrypsinmangel eine längere Überlebensdauer.

Empfängerauswahl

Voraussetzung für die Transplantation ist die Blutgruppenkompatibilität zwischen Spender und Empfänger gemäß den ABO-Kriterien. HLA-Kompatibilität bleibt aus Zeit- und Spendermangel unberücksichtigt. Patienten mit entsprechendem Schweregrad der Lungenerkrankung kommen zunächst auf eine Warteliste des Transplantationszentrums und werden dort bis zur Transplantation kontrolliert. Die Wartezeit beträgt etwa 2 Jahre. Als Alterslimit für eine Transplantation gilt das 65. Lebensjahr.

Kontraindikationen

Absolute Kontraindikationen: Floride Infektionen, maligne Tumorerkrankung, Suchtverhalten einschließlich Nikotinkonsum während der letzten 6 Monate.

Relative Kontraindikationen: Kachexie, schwere Adipositas, maschinelle Beatmung (ausgenommen intermittierende Selbstbeatmung), HIV-Infektion, Niereninsuffizienz, chronische Virushepatitis (B oder C), Leberzirrhose, Herzinsuffizienz (für Lungentransplantation), symptomatische Osteoporose, neurologische, neuromuskuläre und psychiatrische Krankheiten, Systemkrankheiten mit relevanter extrapulmonaler Manifestation, psychosoziale Probleme, schlechte Mitarbeit bei der bisherigen Therapie.

Immunsuppression

Im Vergleich zu anderen Organtransplantationen ist nach Lungentransplantationen eine besonders intensive Immunsuppression notwendig, die lebenslang fortgesetzt werden muss. Zum Einsatz kommt eine **Dreierkombination** aus einem **Calcineurininhibitor** (Ciclosporin, Tacrolimus), einem **Inhibitor der T-Zellproliferation** (Azathioprin, Mycophenolat, Sirolimus) und **Prednisolon.**

Komplikationen

Abstoßungsreaktionen: In akuter Form am häufigsten während der ersten 3 Monate nach der Transplantation. Erkennbar an Abgeschlagenheit, Fieber, Hypoxämie und sehr empfindlich am Abfall der Einsekundenkapazität (FEV_1). Die chronische Abstoßung manifestiert sich als Bronchiolitis-obliterans-Syndrom. **Therapie:** Bei akuter Abstoßung Methylprednisolon (1-mal 500–1.000 g/Tag für 3 Tage) und monoklonale Antikörper gegen T-Lymphozyten. Bei chronischer Abstoßung Intensivierung bzw. Umstellung der Immunsuppression, evtl. Retransplantation.

Infektionen: Meistens bakterielle Atemwegsinfektionen mit gramnegativen Erregern, Pneumokokken und Hämophilus. Am zweithäufigsten sind Zytomegalie-Virus-Infektionen.

Malignome: Erhöhtes Risiko für Plattenepithelkarzinome und Lymphome.

Ergebnisse

Durch eine erfolgreiche Transplantation werden die kardiopulmonale Funktion und damit auch die Lebensqualität unabhängig von der Vorerkrankung eindrucksvoll gebessert. Die ergospirometrische Belastbarkeit ist nach einseitiger und zweiseitiger Lungentransplantation nicht signifikant unterschiedlich. Die körperliche Leistungsfähigkeit bleibt aber reduziert, und weniger als die Hälfte der Empfänger nimmt eine Voll- oder Teilzeitbeschäftigung auf.

Die **Überlebensraten** variieren unter den Grundkrankheiten relativ wenig:

- 3 Monate: 79–89%
- 1 Jahr: 66–79%
- 3 Jahre: 50–61%
- 5 Jahre: 38–52%.

Häufigste Todesursachen im ersten Jahr nach der Transplantation sind technische Probleme bei der Operation, Transplantatversagen infolge ischämischer Schädigung und Infektionen. Akute Abstoßungsreaktion und CMV-Infektionen kommen im ersten Jahr ziemlich oft vor, enden aber selten tödlich. Nach dem ersten Jahr sind die meisten Todesfälle auf chronische Abstoßung und Infektionen zurückzuführen.

2.3.7 Acute respiratory distress syndrome (ARDS)

Definition. Schnell einsetzende schwere Dyspnoe mit Hypoxämie und diffusen Lungeninfiltraten, die zur akuten respiratorischen Insuffizienz, auch als akutes Lungenversagen bezeichnet, führen.

Ätiologie.

Direkte Schädigung des Alveolarepithels: Durch Pneumonie, Aspiration von Mageninhalt, Lungenkontusion, Beinaheertrinken oder Toxininhalation.

Indirekte Lungenschädigung: Sepsis, schwere Verletzungen (multiple Knochenbrüche, Kopftraumen, Verbrennungen), multiple Transfusionen, Pankreatitis, Darminfarkt, Operation mit Herzlungenmaschine. Hohes Risiko bei Traumen plus Sepsis.

Pathogenese.

Exsudative Phase: Permeabilitätssteigerung in den Alveolen durch entzündliche Schädigung der Endothelzellen der alveolären Kapillaren und der alveolären Epithelzellen. Dadurch An-

sammlung eiweißreicher Flüssigkeit in den Alveolen und im Interstitium. Auslösend sind proinflammatorische Zytokine (Tumornekrosefaktor-α, Interleukine 1 und 8) und Leukotriene. Es werden Effektorzellen rekrutiert und aktiviert, vor allem Neutrophile, die in der Lunge sequestriert werden und toxische O_2-Metaboliten freisetzen. In den Alveolen bilden sich Niederschläge aus aggregierten Proteinen und Detritus, in den Kapillaren Mikrothromben. Durch Zerstörung des Surfactant entstehen Atelektasen.

Dyspnoe und Tachypnoe beginnen 12–36 Stunden nach dem auslösenden Ereignis, selten wenige Tage später. Die exsudative Phase dauert etwa 7 Tage. Es entwickelt sich eine zunehmende Hypoxämie (p_aO_2 <60 mmHg) mit normalem oder erniedrigtem CO_2. Der Quotient p_aO_2/FiO_2 sinkt auf <200, wobei FiO_2 die O_2-Fraktion der inspirierten Luft ist, die bei der Intensivtherapie durch O_2-Atmung erhöht wird. Um einen p_aO_2 von 90 mmHg zu erreichen, muss die Sauerstoff-Fraktion >0,45 betragen. Das Röntgenbild der Lunge zeigt Trübungen in den unteren Zweidritteln der Lungen sowie Atelektasen.

Proliferationsphase: Sie dauert vom 7.–21. Tag. Es gehen die neutrophilen in überwiegend mononukleäre Infiltrate über. Im günstigen Fall bilden sich neue Alveolarzellen, die wieder Surfactant produzieren und die Lösung der Infiltrate einleiten, was letztlich zur vollen Ausheilung führen kann. Die Sekretion von alveolärem Typ-III-Kollagen bedeutet dagegen den Übergang zur Fibrosierung.

Fibrotische Phase: Gekennzeichnet durch extensive duktale und interstitielle Fibrosierung mit Umbau der Lungenarchitektur zu emphysemartigen bullösen Strukturen und entsprechende Abnahme der Compliance. Durch Intimaproliferation in den kleinen Lungengefäßen entwickelt sich eine schwere pulmonale Hypertonie, häufig mit letalem Ausgang.

Therapie. Unter Intensivpflege intensive Behandlung der auslösenden Krankheit. Meistens wird eine mechanische Beatmung zur Entlastung der Atemmuskulatur und zur Beseitigung der Hypoxämie notwendig. Um eine Überdehnung der ventilierten oberen Lungenbezirke zu vermeiden, sollte das Atemvolumen 6 ml/kg nicht übersteigen. Zur besseren Lungenentfaltung wird mit positivem endexspiratorischem Druck (PEEP) wechselnd in Bauch- und Rückenlage beatmet. Die FiO_2 sollte möglichst <0,6 betragen.

Prognose. Die Letalität des ARDS beträgt 41–65%. Die meisten Patienten sterben am Grundleiden oder an finalem Multiorganversagen.

2.3.8 Schlafapnoe-Syndrom

Definition. Als Schlafapnoe wird die intermittierende Unterbrechung des Atemstromes an Nase und Mund für mindestens 10 Sekunden bezeichnet. Die Dauer der Unterbrechung beträgt meisten 20–30 s und kann 2–3 min erreichen. Wenn es zu Krankheitserscheinungen kommt, spricht man vom Schlafapnoe-Syndrom.

Häufigkeit. Betroffen sind rund 4% der Männer und 2% der Frauen mittleren Lebensalters.

Klassifizierung. Zu unterscheiden sind zwei pathogenetisch ganz unterschiedliche Formen der Schlafapnoe:

- **Obstruktive Schlafapnoe:** Die weitaus häufigste Form, bei der es in der Apnoephase unter Atembewegungen des Thorax zum Verschluss der Atemwege im Pharynxbereich kommt.
- **Zentrale Schlafapnoe:** Bei der zentralen Apnoe setzt der zentrale Atemantrieb aus.

Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom

Pathogenese. Kollaps der oberen Atemwege im Schlaf durch Herabsetzung der elektromyographischen Aktivität der oberen Atemwegsmuskeln. Sitz der Obstruktion ist meistens der Pharynx. Andere Mechanismen: Kollaps der Seitenwand des Oropharynx, Zurücksinken der Zunge gegen den weichen Gaumen und die Rachenhinterwand. Die meisten Patienten sind mittel- bis hochgradig übergewichtig. Bei ihnen wird die Schlafapnoe wahrscheinlich durch ein Zurücksinken des schweren Unterkiefers begünstigt. Ein zusätzlicher Risikofaktor ist starker Alkoholkonsum. Disponiert sind auch Patienten mit starker Hypertrophie der Tonsillen, mit Mikrognathie und Retrognathie. Vielfach wurde computertomographisch bei Patienten ohne auffallende Anomalien eine Enge des oropharyngealen Lumens nachgewiesen.

In der Apnoephase sinkt der pO_2 in der Alveolarluft und im arteriellen Blut, während der p_aCO_2 ansteigt. Schließlich geht von den Chemorezeptoren ein Weckreiz aus, der zwar nicht zu vollem Bewusstsein, aber zur Normalisierung der Ventilation führt. Die Patienten registrieren diesen halbwachen Zustand nicht und berichten am Morgen, dass sie gut geschlafen hätten. In Wirklichkeit war ihr Schlaf mehr oder weniger stark fraktioniert und deshalb nicht regeneratorisch. Pro Nacht können bis zu 500 Apnoephasen auftreten.

Wichtigste Konsequenz der Schlafapnoe ist ein intermittierendes O_2-Defizit. Es kann durch kontinuierliche Messung der arteriellen Sauerstoffsättigung (SaO_2) mittels Ohroximetrie gemessen werden. In langen Apnoephasen kann die SaO_2 unter 60% sinken, entsprechend einem p_aO_2 <40 mmHg. Der Mittelwert der während des Schlafes gemessenen SaO_2 ist ein Maß für den Schweregrad der obstruktiven Schlafapnoe. In einem größeren Patientenkollektiv hat man Werte zwischen 62 und 96% registriert. Die wichtigsten Variablen für den Abfall der SaO_2 sind der p_aO_2 im Wachzustand, das Lungenvolumen und die prozentuale Schlafzeit in der Apnoe.

Kardiovaskuläre Reaktionen sind vagusinduzierte Sinusbradykardie, nächtliche Hypertonie, Zunahme der diastolischen Ventrikelfüllung und damit Steigerung des Afterloads durch Unterdruck im Thorax, vor allem aber eine pulmonale Hyper-

tonie infolge hypoxischer Vasokonstriktion im Lungenkreislauf. In schweren Fällen resultiert ein Cor pulmonale mit Polyglobulie und Rechtsinsuffizienz. Extremer Vagustonus kann zu Asystolien von bis zu 13 Sekunden führen. Durch myokardialen O_2-Mangel entstehen in schweren Fällen tachykarde Rhythmusstörungen bis hin zum tödlichen Kammerflimmern.

Neuropsychiatrische Störungen kommen durch den Mangel an regeneratorischem Schlaf und durch intermittierende zerebrale Hypoxie zustande.

Klinik. Fast alle Patienten sind Schnarcher, aber längst nicht alle Schnarcher haben eine obstruktive Schlafapnoe. Leitsymptom ist eine ausgeprägte Tagesschläfrigkeit bei Patienten, die nicht über Schlaflosigkeit klagen. Der Ehegatte sollte nach Atempausen befragt werden. In leichteren Fällen wird nur über unerklärliche Müdigkeit geklagt. Hinzu kommen Konzentrationsschwäche, Intelligenzabbau, Persönlichkeitsänderungen und Verhaltensstörungen. In schweren Fällen resultieren Zyanose durch Polyglobulie, Leberschwellung und Ödeme. Zu achten ist auf Tonsillengröße und Kieferanomalien. Mit dem Langzeit-EKG ist nach nächtlichen Rhythmusstörungen zu fahnden.

Diagnostik.

Screening mit nächtlicher Ohroximetrie: In den meisten Fällen wird ein intermittierender Abfall der SaO_2 gefunden. Bei großem Lungenvolumen und kürzeren Apnoephasen kann der Befund annähernd normal sein.

Polysomnographie: Erlaubt eine sichere Diagnose, die Beurteilung des Schweregrades und die Abgrenzung von der zentralen Schlafapnoe (Abb. 2.11). Sollte in jedem Verdachtsfall durchgeführt werden. Im Schlaflabor werden fortlaufend gemessen: EEG, Elektrookulogramm und Kinn-EMG, außerdem an Mund- und Nasenöffnung der Atemstrom (z.B. mit Termosistor), die thorakoabdominale Atemaktivität mittels Induktionsplethysmographie und die SaO_2 mittels Ohroximetrie. Mit einer Ballonsonde im Ösophagus kann auch der inspiratorische Druckabfall im Thorax registriert werden.

Therapie.

Konservative Therapie

Allgemeine Maßnahmen: Gewichtsreduktion, Verzicht auf Alkohol, schlafen mit erhöhtem Oberkörper, Nasenatmung optimieren. In leichten bis mittelschweren Fällen erreicht man so deutliche Linderung.

Technische Hilfen: Dentale Applikatoren, die Unterkiefer und Zunge nach vorn verlagern.

Nasale CPAP (Continous Positive Airway Presssure): Durch einen Druck von 4,5–14 cm H_2O wird der intraluminale Druck in den oberen Atemwegen während der Inspiration offengehalten. Die Anpassung des Gerätes und die Einstellung des richtigen Druckes erfolgt im Schlaflabor. Für alle schweren Formen die optimale Therapie. Die Tagesschläfrigkeit hört sofort auf, die übrigen Symptome bilden sich umgehend zurück. Komplikationen: Trockenheit und Reizung der Nasenschleimhaut, Bindehautreizungen. Nicht alle Patienten behalten die Methode bei. Manche wenden sie nur alternierend an.

Operative Therapie

Tracheotomie: Bleibt schwersten Fällen vorbehalten, bei denen die CPAP versagt. Subjektive Belastung und sekundäre Morbidität durch Infektionen schränken die Methode ein.

Uvulopalatopharyngeoplastik (UPPP): Reseziert werden Uvula, Teile des Gaumensegels, Tonsillen und Falten der Rachenhinterwand. Indikation in schweren Fällen bei Versagen der Überdruckbeatmung. Erfolgsquote ca. 30–50%. Vorher im Einzelfall schwierig abzuschätzen.

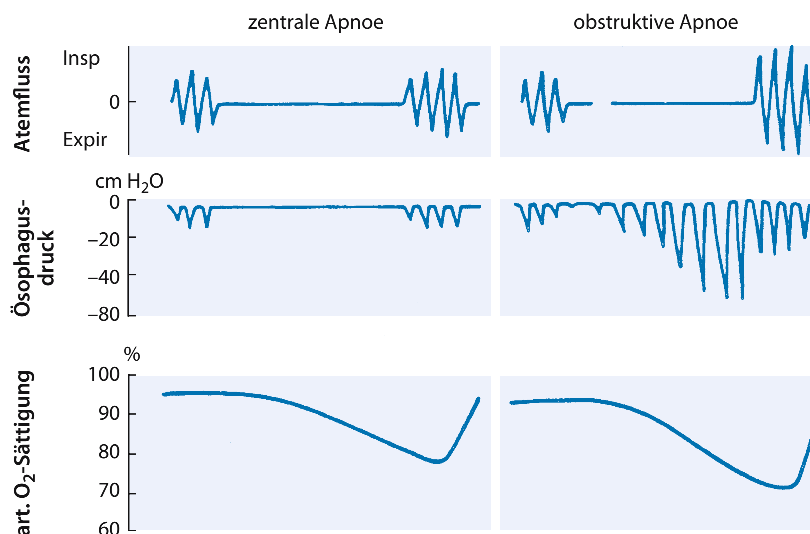


Abb. 2.11. Polysomnographie bei Schlafapnoe (schematisch)

2

Zentrales Schlafapnoe-Syndrom

Pathogenese. Auf diese Form entfallen nicht mehr als 10% der Schlafapnoefälle. Anders als bei der obstruktiven Form ist die Atemmuskulatur während der Apnoephase mangels zentraler Stimulation inaktiv. Es kommen aber Mischformen vor, bei denen die zentrale in eine obstruktive Apnoe übergeht. Im Schlaf wird die Atmung primär durch den arteriellen pCO_2 gesteuert, der über die Chemorezeptoren am Atemzentrum angreift. Zur Apnoe kann es durch Fehlen der ventilatorischen Chemosensitivität kommen, wie beim Fettsucht-Hypoventilations-Syndrom (Pickwick) und bei der zentralen alveolären Hypoventilation. Ferner werden nächtliche Apnoephasen durch dysrhythmische Atmung mit periodischer Hypokapnie ausgelöst, was bei Herzinsuffizienz zu beobachten ist. In vielen Fällen gibt es für die intermittierende nächtliche Apnoe keine Erklärung.

Klinik. Patienten mit reiner zentraler Schlafapnoe sind im Gegensatz zu den mit der obstruktiven nicht übergewichtig. Sie klagen selten über Tagesschläfrigkeit, sondern über Schlaflosigkeit, Schlafunterbrechung bzw. häufiges Erwachen während der Nacht. Nicht selten kommt es zu Depressionen und Libidoverlust.

Diagnostik. Die Diagnose ist nur mittels Polysomnographie zu stellen (▣ Abb. 2.11). Diese zeigt in den Apnoephasen keine Aktivität der Atemmuskulatur und keinen Druckabfall im Ösophagus. Der Schweregrad ergibt sich aus dem Mittelwert der SaO_2 während der Nacht.

Therapie. Patienten mit Hypoxie profitieren von nächtlicher O_2-Zufuhr per Nasensonde. Manche reagieren auf Ansäuerung mit Acetazolamid. Bei Kombination mit obstruktiven Phasen zeigt die nasale CPAP gute Erfolge. Bei Herzinsuffizienz hat sich die adaptive Servo-Ventilation bewährt. In schweren Fällen mit Polyglobulie und Cor pulmonale sind assistierte Beatmung oder Diaphragma-Pacing mittels elektrischer Phrenikusstimulation indiziert.

2.4 Diagnostische Methoden

Diagnostische Methoden

körperliche Untersuchung

Sputumuntersuchung
- makroskopische Beurteilung
- mikroskopische Untersuchung
- bakteriologische Untersuchung

radiologische Untersuchungsmethoden
- Röntgenuntersuchung des Thorax
- Computertomographie (CT)
- Magnetresonanztomographie (MRT)



nuklearmedizinische Untersuchungsmethoden
- Perfusionsszintigraphie
- Radiospirometrie
- ^{67}Gallium-Szintigraphie und Emmissionstomographie

Thoraxsonographie

Bronchoskopie, Biopsie und Lavage

2.4.1 Körperliche Untersuchung

Methoden

Mit den einfachen Mitteln der **Inspektion, Auskultation, Perkussion** und der **Prüfung des Stimmfremitus** lassen sich nach wie vor wichtige diagnostische Aufschlüsse gewinnen. Die typischen Befundkonstellationen bei Erkrankungen der Bronchien und der Lunge sind in der ▣ Tab. 2.2 zusammengestellt.

2.4.2 Sputumuntersuchung

Makroskopische Beurteilung

Sammeln: Durch spontane Expektoration oder nach Inhalation eines Expektorans (z.B. Salbutamol), in besonderen Fällen durch transtracheale Aspiration (zur Ausschaltung der Mundflora). Größere Mengen sollten in Glasgefäßen gesammelt werden.

Inspektion:
- **Menge:** Viel Auswurf bei Bronchiektasen (1 Liter/Tag und mehr), Lungenzysten und Abszessen, Gangrän und Empyemdurchbruch.
- **Farbe und Konsistenz:**
  - weißlich-schleimig: normal
  - gelbgrün-geballt: eitrig
  - serös-schaumig: Lungenödem
  - weiß und zäh-schleimig (Curschmann-Spiralen): Asthma bronchiale
  - rostbraun: Pneumonie, Stauungslunge
  - hellrot-schaumig: Hämoptoe.
- **Geruch:** Unauffällig (meistens), fötide (Gangrän, Abszess).

Mikroskopische Untersuchung

Eosinophile Leukozyten: Asthma bronchiale.

Herzfehlerzellen: Lungenstauung (Alveolarzellen mit Eisenspeicherung).

Elastische Fasern: Lungengewebezerfall.

Zytodiagnostik: Untersuchung auf Tumorzellen.

Tabelle 2.2. Diagnostische Lungenbefunde der körperlichen Untersuchung

Krankheitsbild	Inspektion	Auskultation	Perkussion	Stimmfremitus
Akute Bronchitis	normal	Atemgeräusch meistens vesikulär (normal), manchmal exspiratorisch verlängert, selten feines Rasseln. Meistens Husten.	normaler (sonorer) Klopfschall	normal
Chronische spastische Bronchitis mit Emphysem	Fassform des Thorax (Fixierung in Inspirationsstellung), Bewegung en bloc. Weiter Rippenwinkel, horizontaler Rippenverlauf, oft Kyphose. Uhrglasnägel.	Atemgeräusch leise, oft exspiratorisch verlängert. Exspiratorisches Giemen, Pfeifen, Schnurren. Feines Rasseln bei Bronchiektasen.	Lungengrenzen tiefstehend, wenig verschieblich, absolute Herzdämpfung verkleinert oder aufgehoben. Lauter hypersonorer Klopfschall.	normal
Lungeninfiltration (z.B. Pneumonie)	Nachschleppen der kranken Seite, Tachypnoe, manchmal Lippenzyanose	Bronchialatmen (»ch«), hörbar durch Fortfall der lufthaltigen Lungengewebezone, die es normalerweise »verschluckt«. Entstehung in den Bronchien inkl. Trachea. Feines, hochfrequentes Rasseln. Bronchophonie ++ (die mit Flüsterstimme gesprochene Zahl 66 ist zu hören).	Schallverkürzung (Abnahme des Luftgehaltes) bis Dämpfung.	Verstärkt (verstärktes tieffrequentes Vibrieren bei mit tiefer Stimme gesprochenem 99).
Atelektasen (Bronchusverschluss, distale Luftresorption)	Lokale inspiratorische Einziehung der Thoraxwand. Atemgeräusch abgeschwächt oder aufgehoben (da keine inspiratorische Lungenbelüftung).	Abgeschwächt, selten aufgehoben. Bronchophonie abgeschwächt.	Schallverkürzung bis massive Dämpfung.	Abgeschwächt, selten aufgehoben.
Pleuritis und Pleuraerguss	Nachschleppen der kranken Seite, Vorwölbung der ICR. Atemabhängige Schmerzen bei Pleuritis sicca (hier keine Vorwölbung).	**Pleuritis sicca:** pleuritisches Reibegeräusch (in- u. exspiratorisches Lederknarren). **Ergussbildung:** stark abgeschwächtes oder aufgehobenes Atemgeräusch. Bronchialatmen im oberen Grenzbereich (Kompressionsatelektase).	Massive Dämpfung im Ergussbereich mit kranial konvexer Begrenzung (Ellis-Damoiseau-Linie).	Aufgehoben bzw. stark abgeschwächt (wichtig zur Abgrenzung gegen Infiltration).
Pleuraschwarte	Schrumpfung der erkrankten Seite (Asymmetrie), Einziehung der ICR, Konkavität der BWS zur erkrankten Seite hin.	Atemgeräusch abgeschwächt (wegen schlechter Belüftung der angrenzenden Lungenabschnitte), fast nie aufgehoben. Keine Nebengeräusche.	Schallverkürzung, nicht so stark wie beim Erguss, Zwerchfellverschieblichkeit aufgehoben.	Abgeschwächt, meist nicht völlig aufgehoben.
Pneumothorax	ICR auf der kranken Seite erweitert und verstrichen.	Atemgeräusch und Bronchophonie aufgehoben oder stark abgeschwächt.	Lauter tympanitischer Klopfschall, manchmal zusätzlich basaler Erguss. Verlagerung des Herzens auf die Gegenseite.	aufgehoben

Bakteriologische Untersuchung

Erregernachweis: Eitererreger, Tuberkelbazillen etc.
Resistenzbestimmung: Testung der antibiotischen Empfindlichkeit.

2.4.3 Radiologische Untersuchungsmethoden

Röntgenuntersuchung des Thorax

Standardaufnahmen: Anterior-posteriore (a.p.) **Übersichtsaufnahme** (Abb. 2.12) und **Seitenaufnahme** (rechts oder links anliegend) in tiefer Inspirationslage. Erfasst werden umschriebene und diffuse Krankheitsprozesse im Lungenparenchym (Herdnachweis ab 5 mm Durchmesser) und im Pleuraraum (Ergüsse), Hilusvergrößerungen und weniger genau Prozesse im Mediastinum. Erkannt werden auch Größen- und Formänderungen des Herzens, Aortenaneurysmen und abnorme Befunde am Brustkorbskelett.

Thoraxdurchleuchtung: Ermöglicht Beurteilung der Zwerchfellbewegung, Abgrenzung von Pleuraergüssen gegen Schwarten, Lokalisation von Lungenprozessen, Nachweis abnormer Pulsationen des Hilus und intrapulmonaler Gebilde.

Computertomographie (CT)

Konventionelle CT: Erweitert die diagnostischen Möglichkeiten der Röntgenuntersuchung in folgenden Punkten:
- Genaue Lokalisation von Lungenherden, Einschmelzungen und Emphysemblasen (Abb. 2.13).
- Erfassung von Prozessen mit geringen Dichteunterschieden zum normalen Lungengewebe.
- Nachweis hilärer und mediastinaler Prozesse (z.B. Lymphknotenbefall bei Bronchialkarzinomen).
- Calciumnachweis in Rundherden.

Hochauflösendes CT (HRCT): Die Schichtdicke der Bilder beträgt 1–2 mm statt 10 mm. Dadurch gelingt die subtile Darstellung der Atemwege und des Parenchyms. Liefert spezifische Muster bei den interstitiellen Lungenerkrankungen.

Spiral-CT: Erlaubt die Sammlung von kontinuierlichen Daten über ein größeres Lungenvolumen während eines Atemanhalte-Manövers. Kombiniert mit Kontrastmittelinjektion können Emboli in den Lungenarterien erkannt werden.

Magnetresonanztomographie (MRT)

Gegenüber der CT geringere räumliche Auflösung im Lungenparenchym. Vaskuläre können besser von nichtvaskulären Strukturen unterschieden werden. Eingesetzt zur ergänzenden Darstellung mediastinaler Raumforderungen und von Prozessen an der Knochen-Weichteil-Lungengrenze.



Abb. 2.12. Thoraxübersichtsaufnahme (Normalbefund)

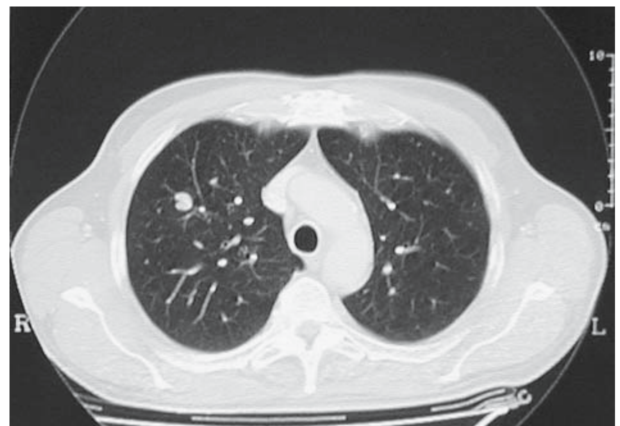


Abb. 2.13. CT-Bild mit Rundherd im rechten Oberlappen. Nachweis eines Adenokarzinoms, das mittels Oberlappenektomie entfernt wurde

2.4.4 Nuklearmedizinische Untersuchungsmethoden

Perfusionsszintigraphie

Nachweis von Perfusionsstörungen im Lungenkreislauf durch Injektion radioaktiv markierter Partikel. Zum Nachweis von Lungenembolien (▶ Kap. 1).

Radiospirometrie

Quantitative Messung der Radioaktivität über beiden Lungen nach:

- intravenöser Injektion von ^{133}Xenon (Perfusionsverteilungsmessung) und
- Inhalation von ^{133}Xenon (Ventilationsverteilungsmessung).

Damit kann festgestellt werden, wie sich verschiedene Volumina (Residualvolumen, inspiratorische Vitalkapazität) über beide Lungen aufteilen. Außerdem werden Verteilungsstörungen erfasst und die Halbwertszeiten bei der Abatmung des radioaktiven Gases. Indiziert zur **präoperativen regionalen Lungenfunktionsdiagnostik.**

^{67}Gallium-Szintigraphie und Emissionstomographie

Ermöglicht Markierung von neoplastischem und entzündlichem Gewebe, insbesondere bei Sarkoidose und Lymphomen. Nachweis von entzündlicher Aktivität bei idiopathischer pulmonaler Fibrose.

2.4.5 Thoraxsonographie

Methodische Besonderheiten

An der gesunden Lunge wird der Ultraschall durch den Luftgehalt fast völlig reflektiert. Pulmonale Prozesse können mit Ultraschall abgebildet werden, wenn konsolidiertes Lungengewebe an die viszerale Pleura reicht und durch ein Schallfenster eine pathologische Schallemission ermöglicht. Störende Schallschatten, die von den Rippen ausgehen, können durch Atemmanöver überbrückt werden. Transjugulär ist das vordere obere Mediastinum bis zum aortopulmonalen Fenster gut einsehbar.

Indikationen

Häufig eingesetzte Standardtechnik bei pleuranahen Lungenveränderungen und pleuralen Prozessen aller Art. Methode der Wahl zum Nachweis auch kleiner Pleuraergüsse. Als Ergänzungen bieten sich die transösophageale und endobronchiale Sonographie an, die allerdings nach Aufwand und Handhabung invasive Untersuchungsmethoden sind (Abb. 2.14).

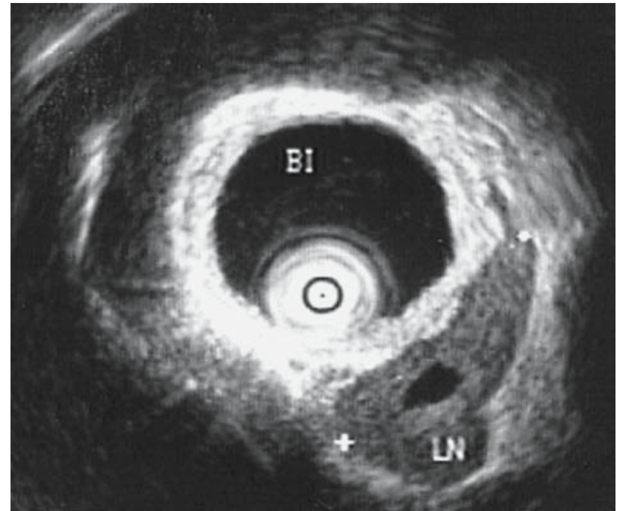


Abb. 2.14. Bild eines endobronchialen Ultraschalls. Die Sonde ist im Bronchus intermedius (BI) platziert. Parabronchial stellt sich ein vergrößerter Lymphknoten (LN) dar

2.4.6 Bronchoskopie, Biopsie und Lavage

Diagnostische Indikationen

Inspektion: Bei ungeklärter Bronchitis, Hämoptoe, Verdacht auf Bronchialkarzinom (Abb. 2.15), Verdacht auf Bronchusstenosen bzw. Atelektasen, bei unspezifischer Pneumonie, Tuberkuloseverdacht (zur Keimgewinnung) und Kontrolle nach Operationen.

Biopsie: Bei allen tumorösen Veränderungen und den interstitiellen Lungenerkrankungen.

Bronchoalveoläre Lavage (BAL): Spülung durch das Bronchoskop in Portionen von 20 ml physiologischer Kochsalzlösung und zytologische bzw. bakteriologische Untersuchung der Spülflüssigkeit. Anwendung zur Abgrenzung der granulozytären (idiopathische Fibrose) von der lymphozytären Alveolitis (Sarkoidose) und zur Differenzierung der T-Lymphozyten bei Asthma bronchiale (keine Routinemethode).

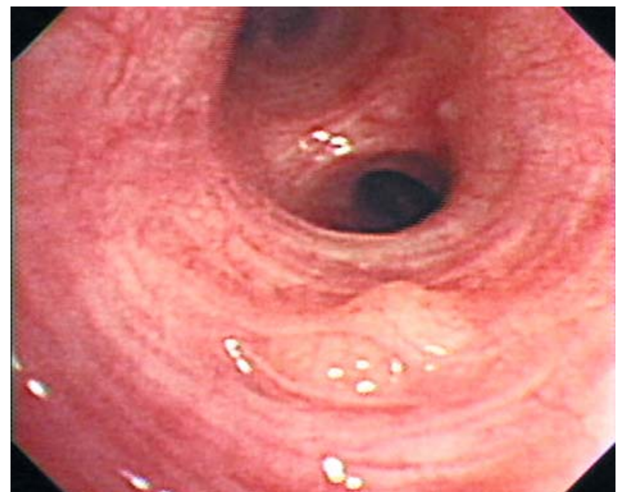


Abb. 2.15. Endoskopisches Bild eines Carcinoma in situ im Oberlappen links

Interventionelle Bronchoskopie

Darunter versteht man die Durchführung therapeutischer Eingriffe in Trachea und Bronchien mittels minimalinvasiver bronchoskopischer Techniken (Tab. 2.3). Es handelt sich um ein Spezialgebiet der Pneumologie, das sich in den letzten Jahren

2

Tabelle 2.3. Techniken der interventionellen Bronchoskopie
starre Bronchoskopie
Ballondilatation
Laser
Elektro- und Argon-Plasma-Koagulation
Stentimplantation
endobronchiale Brachytherapie
Kryotherapie
photodynamische Therapie

stark weiterentwickelt hat. Die Eingriffe werden in günstigen Fällen ambulant durchgeführt, im Allgemeinen aber während eines kurzen stationären Aufenthaltes. Welches Verfahren im Einzelfall angewendet wird, hängt von der Art der Läsion und im Falle einer malignen Stenose von der anatomischen Obstruktionsform ab.

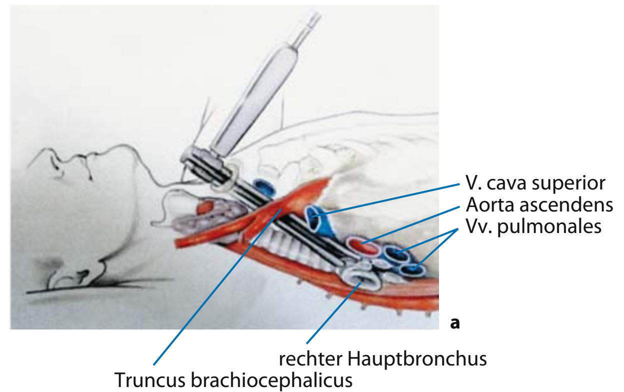
Mediastinoskopie

Indikationen: Beurteilung der Operabilität maligner Lungentumoren, Klärung von Hilusverbreiterungen unbekannter Ursache.

Kontraindikation: Akut entzündliche mediastinale und Pleuraprozesse.

Technik: Operativer Eingriff in Intubationsnarkose, bei dem nach kollarer Mediastinotomie das Mediastinoskop entlang der Vorderwand der Trachea bis zur Bifurkation vorgeschoben wird. Entnahme möglichst ganzer Lymphknoten zur histologischen Untersuchung (Abb. 2.16)

Komplikationen: Blutungen, Pneumothorax, Phrenikusparesen, Mediastinitis. Letalität 0,1–0,7%.



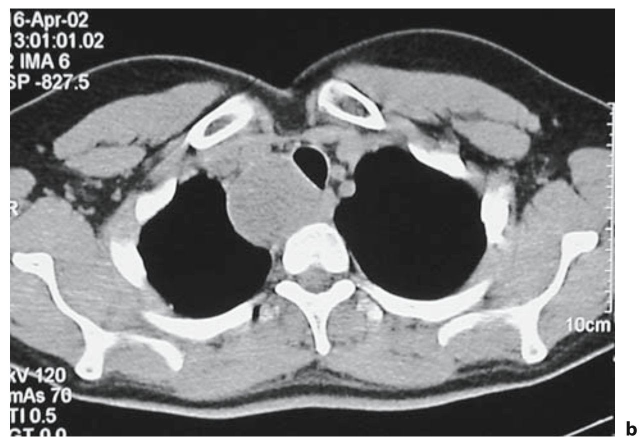


Abb. 2.16a, b. Mediastinoskopie. **a** Schematische Darstellung. **b** Verdacht auf ein mediastinales Lymphom bei einer jungen Frau. Sicherung der Diagnose eines Non-Hodgkin-Lymphoms mittels Mediastinoskopie

Präskalenische Lymphknotenbiopsie (nach Daniels)

Chirurgische Lymphknotenexstirpation in der Lücke zwischen M. scalenus anterior und M. sternocleidomastoideus. Seitenwahl nach Lokalisation des verdächtigen Lungenbefundes. Trefferquote bei Verdacht auf Bronchialkarzinom 45%, bei Sarkoidose 65%, bei Morbus Hodgkin 80%. Die diagnostische Ausbeute ist geringer als bei der Mediastinoskopie.

Transkutane Pleura- und Lungenbiopsie

Die **Pleurabiopsie** ist bei unklarer Pleuritis (Tbc, Tumor etc.) zur bakteriologischen und molekularbiologischen Untersuchung des Punktats indiziert, nicht beim Emphysem. Die **Lungenbiopsie** wird als Punktionsbiopsie mit Hohl- oder Spreiznadel bei Lungenherden in Außenzonen eingesetzt. **Punktionsaspiration** bei schweren Pneumonien mit unklarem Erreger (immunsupprimierte Patienten) zur bakteriologischen und molekularbiologischen Untersuchung.

Thorakoskopie und Biopsie

Indikationen: Umschriebene oder diffuse primäre Pleuraerkrankungen, unklarer Pleuraerguss, diffuse Lungenparenchymerkrankungen, Pneumothorax, Tumoren des hinteren Mediastinums.

Technik: Anlage eines Pneumothorax. Unter Lokalanästhesie oder Intubationsnarkose Einführung starrer oder flexibler Thorakoskope. Biopsie mit Zange, nötigenfalls Koagulation mit einer Elektrode. Durch eine Minithorakotomie können die offene Thoraxbiopsie und Thorakoskopie kombiniert werden.

Diagnostische Thorakotomie

Indiziert bei peripheren Rundherden und umschriebenen Mediastinaltumoren, die bei dem Eingriff in toto entfernt werden. Diagnostik und Therapie erfolgen somit gleichzeitig.

2.5 Erkrankungen der Trachea und Bronchien

2.5.1 Tracheitis

Akute Tracheitis

Definition. Akute Entzündung der Trachea.

Ursachen. Meistens als Folge einer Virusinfektion der oberen Luftwege (Rhinoviren, Adenoviren, Influenza A und B, Parainfluenza-Viren, Coronaviren u.a.), seltener durch Infektion mit Mykoplasmen und Chlamydien oder durch Reizgase ausgelöst. Häufig Mitbefall des Kehlkopfes (Laryngotracheitis).

Klinik. Husten, Heiserkeit, Brennen hinter dem Brustbein, bei Kindern wegen des kleinen Trachealumens auch akute Obstruktion mit in- und exspiratorischem Stridor und Dyspnoe. Abgrenzung gegen Fremdkörperaspiration durch Tracheoskopie.

Therapie. Ausschaltung inhalativer Noxen (Rauchverbot). Inhalationen mit Emser Salz oder Kamillendämpfen, Antitussiva. Bei Verdacht auf bakterielle Infektion Makrolid-Antibiotika (Azithromycin). Bei Allergie Kortikoide als Aerosol.

Chronische Tracheitis

Definition. Chronische Entzündung der Trachea, die länger als 3 Monate persistiert, nicht selten im Anschluss an eine akute Entzündung und mit einer chronischen Bronchitis kombiniert.

Ursachen. Verursacht durch chronische Inhalationsschäden (Raucher) und Tracheastenosen (Kompression von außen durch Strumen oder Lymphknoten, interne Obstruktion durch Tumore, Intubationsverletzungen, Tracheomalazie).

Klinik. Chronischer Hustenreiz mit etwas Auswurf, Heiserkeit, bei Stenosen Globusgefühl und Atemnot.

Diagnostik. Stenosen führen zur in- und exspiratorischen Widerstandserhöhung im Ganzkörperplethysmogramm. Bei jeder chronischen Tracheitis ist die Bronchoskopie angezeigt.

Therapie. Symptomatisch wie bei akuter Tracheitis. Behandlung der Stenose nach der Ursache.

2.5.2 Akute Bronchitis

Ursachen.
Virusinfekte: Rhinoviren, Myxoviren (Influenza A und B), REO-Viren, Adenoviren u.a. Primäre Virusinfektionen können die Anfälligkeit gegenüber bakteriellen Infektionen steigern und ihnen den Weg bahnen: Influenza-Viren → Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Haemophilus influencae, E. coli, Neisseria meningitidis, Aspergillus fumigatus. Respiratory syncytial virus → S. pneumoniae und H. influenzae als Otitis-media-Erreger. Zytomegalievirus bei Immunsuppression → Pseudomonas aerogenes, E. coli, Klebsiella, Listeria, Aspergillus, Candida albicans, Pneumocystis carinii. Die Mechanismen dieses Synergismus sind noch weitgehend ungeklärt. Pertussis ► Kap. 10.

Mycoplasma pneumoniae: Infektionen hauptsächlich bei Schulkindern, von denen die Familie angesteckt wird. Verursacht auch atypische Pneumonien. Antibiotikaempfindlich.

Bakterielle Infekte: Selten ohne vorausgehende Virusinfekte oder Vorschädigung der Bronchialschleimhaut. Scharlach, Typhus und Diphtherie beginnen oft mit Bronchitis. In der Praxis dominieren Pneumokokken und H. influenzae, in der Klinik S. aureus, Enterokokken, Kolibakterien, Proteus, Klebsiellen und Pseudomonas.

Inhalationsnoxen: Smog (SO_2-haltiger Kohlenstaub und Nebel) ergibt einen die Atemwege reizenden schwefelsäurehaltigen Nebel. Weitere Reizstoffe: Nitrosegase (bei Sprengungen mit Dynamit), Ozon, Fluorkohlenstoffpolymere u.a.

Klinik. Husten (zuerst trocken, dann schleimig bis eitrig), Kopfschmerz, Abgeschlagenheit, auch leichtes Fieber.

Diagnostik. Über den Lungen manchmal Nebengeräusche. Starkes Giemen spricht für Exazerbation einer chronischen obstruktiven Bronchitis. Thoraxaufnahme ohne pathologischen Befund.

Therapie. Bei Fieber Bettruhe in feuchtwarmer Zimmerluft. Brust warm halten, keine Zugluft. Gegen Hals- und Kopfschmerz leichte Analgetika. Sekretolytische und spasmolytische Mittel meistens entbehrlich. Codeinhaltige Antitussiva bei starkem Hustenreiz. Vitaminreiche Kost, Zitrusfrüchte, Vitamin C. Antibiotika: Bei Mykoplasmeninfektion Tetrazykline (spezifisch),

bei eitrigem Sputum Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Makrolide (Azithromycin) oder Moxifloxacin.

2.5.3 Chronische Bronchitis und Emphysem

Definition.

Chronische Bronchitis: Klinisch definiert als Husten mit Auswurf für wenigstens 3 Monate im Jahr während einer 2-Jahresperiode. Bei der einfachen chronischen Bronchitis ist das Sputum schleimig, bei der chronischen mukopurulenten Bronchitis durch persistierende oder rezidivierende Purulenz des Sputums gekennzeichnet.

Chronische obstruktive Bronchitis: Chronische Bronchitis mit permanenter, überwiegend irreversibler Obstruktion der Bronchien. Infekte und inhalierte Noxen können zu einer reversiblen Exazerbation der Obstruktion führen.

Emphysem: Pathologisch anatomisch definiert als Erweiterung der Lufträume distal der terminalen Bronchiole mit Zerstörung der Alveolarsepten. Durch Abnahme der elastischen Zugkräfte des Lungenparenchyms kommt es dabei obligatorisch zu einer irreversiblen exobronchialen Obstruktion der kleinen Bronchien.

Chronische obstruktive Lungenkrankheit (COPD: chronic obstructive pulmonary disease): Die in der Regel vorliegende, meistens durch Zigarettenrauchen verursachte, Kombination von chronischer obstruktiver Bronchitis und Emphysem mit progredienter Atemflusslimitierung.

Pathogenese.

Chronische Bronchitis: Hyperplasie und Hypertrophie der submukösen Schleimdrüsen in den großen (knorpelhaltigen) Bronchien. In den kleinen (knorpelfreien) Bronchien Hyperplasie der Becherzellen, entzündliche Zellinfiltrate und Ödem der Mukosa und Submukosa, obturierende Schleimpfröpfe und peribronchiale Fibrose. Vermehrung der glatten Muskelzellen. Die das Krankheitsbild beherrschende Obstruktion ist hauptsächlich auf die stenosierende Entzündung der peripheren Bronchien zurückzuführen.

Emphysem: Zu unterscheiden sind 2 Formen, die häufig nebeneinander vorkommen:

- **Zentroazinäres Emphysem:** Dilatation und Destruktion hauptsächlich der respiratorischen Bronchiolen und Alveolargänge. Zusammengedrängte kleine Alveolen in der Azinusperipherie.
- **Panazinäres Emphysem:** Destruktion und Dilatation des ganzen Azinus mit Verkleinerung der Gasaustauschfläche.

Ätiologie.

Chronische Bronchitis: Die Entstehung wird auf ein Zusammenwirken exogener und endogener Faktoren zurückgeführt:

- **Zigarettenrauchen:** Wichtigster Kausalfaktor. Hemmt Zilienbewegung des Flimmerepithels bei gleichzeitiger Staubbelastung (150 Milliarden Staubteilchen pro Zigarette). Chemische Reizung (Ammoniak, Ameisensäure, Essigsäure, kanzerogene Teerbestandteile), Hemmung der alveolären Makrophagen, Induktion von Hyperplasie und Hypertrophie der submukösen Schleimdrüsen. Auslösung von Bronchospasmus (via N. vagus) durch Reizung submuköser Rezeptoren. Da nur 15–20% der Raucher eine chronische obstruktive Bronchitis bekommen, wird bei den Erkrankten eine Hyperreaktivität der Bronchien auf konstriktorische Reize angenommen.
- **Luftverunreinigung:** Größere Erkrankungshäufigkeit in stark industrialisierten städtischen Regionen (SO_2).
- **Berufliche Gas- und Staubexposition:** NO_2, Asphalt, Teerstaub u.a.
- **Rezidivierende Infekte der Atemwege:** Bedeutung für Pathogenese und Progression bisher nicht endgültig geklärt, scheint aber bei Rauchern gegeben zu sein.

Emphysem: Ein panazinäres Emphysem lässt sich tierexperimentell durch Inhalation oder Instillation Elastin-spaltender Fermentes (Papain, Elastase) aus Pankreas, segmentkernigen Leukozyten oder alveolären Makrophagen erzeugen. Die Elastase wird durch das in die Lunge übertretende α_1-Antitrypsin des Plasmas gehemmt. Bei genetisch bedingtem Mangel an α_1-Antitrypsin entwickelt sich in der Mehrzahl der Fälle ein panazinäres Emphysem. Zahlenmäßig fällt dieser genetische Defekt als Emphysemursache nicht ins Gewicht. Er zeigt aber, dass dem Emphysem ganz allgemein eine Elastindestruktion zugrunde liegt. Da in der Bronchiallavage bei chronischen Rauchern vermehrt segmentkernige Leukozyten und alveoläre Makrophagen nachzuweisen sind, könnte die von diesen Zellen gebildete Elastase für das bei Rauchern dominierende Emphysem der maßgebende pathogenetische Faktor sein.

Pathophysiologie. Bei der COPD greifen 2 pathophysiologische Komponenten ineinander:

- **Emphysem:** Neben einer Verteilungsstörung bedingt es eine Verkleinerung der Gasaustauschfläche mit globaler Diffusionsstörung. Hinzu kommt eine nur exspiratorische exobronchiale Obstruktion durch den Elastizitätsverlust der Lunge. Einem Anstieg von p_aCO_2 und einem Abfall von pO_2 wird durch Ventilationssteigerung begegnet, so dass die Blutgase in Ruhe normal bleiben. Hypoxie und Hyperkapnie treten erst bei körperlicher Belastung auf. Polyglobulie und pulmonale Hypertonie entwickeln sich erst spät. Patienten vom Emphysemtyp sind gewöhnlich untergewichtige, hyperventilierende Astheniker mit blassrotem Hautkolorit (»Pink Puffer«).
- **Chronische obstruktive Bronchitis:** Vorherrschend ist eine endobronchiale Obstruktion (in- und exspiratorisch wirksam) mit erheblicher Verteilungsstörung. Die damit verbundene Hypoxämie stimuliert die Ventilation kaum. Sie führt durch Vasokonstriktion zur pulmonalen Hypertonie und

zur reaktiven Polyglobulie. Im Stadium der respiratorischen Insuffizienz werden Hypoxie und Hyperkapnie ohne wesentliche Ventilationssteigerung akzeptiert. Dafür scheint eine verminderte Ansprechbarkeit der Chemorezeptoren, der afferenten Wege oder des Atemzentrums verantwortlich zu sein. Die Patienten vom bronchitischen Typ sind überwiegend hustende, zyanotische Pykniker mit Übergewicht und geblähtem Thorax (»Blue Bloater«).

- **Mischtypen:** In der Praxis kommen sie als COPD am häufigsten vor.

Epidemiologie. Die COPD ist eine verbreitete Krankheit, an der in Amerika nicht weniger als 16 Millionen Personen leiden. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Am höchsten ist dort die Prävalenz in den Bevölkerungsschichten mit niedrigem sozioökonomischem Status. Mehr als 90% der Patienten sind Raucher oder haben früher geraucht.

Klassifikation. Nach Gold siehe Zusammenfassung in Tab. 2.4.

Klinik. Die COPD wird meistens zu Beginn des fünften Lebensjahrzehnts mit einer Herabsetzung der FEV_1 klinisch manifest. Als einfacher Raucherhusten wird sie oft längere Zeit unterschätzt und ignoriert. Im Vordergrund stehen chronischer Husten mit Auswurf und zunehmende Belastungsdyspnoe. Die Obstruktion ist irreversibel und progredient. Durch Infekte der oberen Luftwege kommt es zu vorübergehenden Exazerbationen.

Diagnostik.

Körperlicher Untersuchungsbefund: In leichten Fällen nur etwas Giemen bei forcierter Exspiration, im Verlauf starkes in- und exspiratorisches Giemen, das sich im Spätstadium wegen Hyperinflation der Lunge erheblich abschwächt. Forcierte Exspiration löst Husten aus. Auf ein Emphysem weisen ein abgeschwächtes Atemgeräusch und ein hypersonorer Klopfschall hin. Bezüglich körperlichem Habitus und die Hautfarbe siehe Pathophysiologie. Das Cor pulmonale führt zu tastbaren epigastrischen Pulsationen.

Lungenfunktion: Leitsymptom im Frühstadium ist eine herabgesetzte FEV_1. Der Quotient FEV_1/FVC liegt unter 70%. Residualvolumen und Totalkapazität sind auf Kosten der Vitalkapazität und des inspiratorischen Reservevolumens vergrößert. Das pneumotachographisch registrierte Fluss-Volumen-Diagramm zeigt einen abrupten Flussabfall nach Erreichen des reduzierten Spitzenflusses (»Emphysemknick«). Die Resistance ist erhöht. Ein Emphysem steigert die Ruheventilation.

Blutgasbestimmung: p_aO_2 zuerst nur unter Belastung später auch in Ruhe herabgesetzt; p_aCO_2 steigt im fortgeschrittenen Stadium schon in Ruhe und führt zur respiratorischen Azidose. Im Finalstadium Ruhedyspnoe mit Einsatz der Atemhilfsmuskeln. Geringste Belastungen verursachen stärkste Atemnot. Oft Polyglobulie mit Zyanose und Symptome des dekompensierten Cor pulmonale.

Laboruntersuchungen: Blutbild zur Erfassung einer sekundären Polyglobulie. Sputumuntersuchung auf Eosinophile und Bestimmung des IgE im Serum zur Abgrenzung gegen ein allergisches Asthma bronchiale. Messung des α_1-Antitrypsins im Serum bei frühmanifester COPD.

Röntgenaufnahmen der Lunge: Anfangs unauffällig. Bei fortgeschrittener COPD vermehrte Strahlendurchlässigkeit vor allem der Oberfelder mit rarefizierter Gefäßzeichnung durch Emphysem. Zwerchfelltiefstand infolge Hyperinflation der Lunge. Retrosternalraum erweitert (Abb. 2.17). Zunächst kleiner Herzschatten, später durch pulmonale Hypertonie mit Cor pul-



Abb. 2.17. Thoraxaufnahme in 2 Ebenen (a.p. und seitlich) bei ausgeprägtem Emphysem. Erhöhte Strahlentransparenz der Lunge, tiefstehendes Zwerchfell mit abgeflachten Kuppeln, erweiterter Retrosternalraum (Sammlung Prof. Jend)

Tabelle 2.4. Klassifikation der COPD und entsprechende Therapieempfehlungen nach Gold (2005)

Alte Einteilung	**0 gefährdet**	**I mild**	**IIA moderat**	**IIB moderat**	**III schwer**
Neue Einteilung	**0 gefährdet**	**I mild**	**II moderat**	**III schwer**	**IV sehr schwer**
Schweregrad	gefährdete Personen (Risikogruppe)	milde COPD	moderate COPD	schwere COPD	sehr schwere COPD
Klinische Parameter	– chronische Symptome (Husten, Auswurf) – Exposition gegenüber Risikofaktoren – Lungenfunktion normal	– mit oder ohne Symptome – FEV_1/FVC <70% – FEV_1 ≥80% (keine Funktionseinschränkung)	– mit oder ohne Symptome – FEV_1/FVC <70% – 50% ≤ FEV_1 <80%	– mit oder ohne Symptome – FEV_1/FVC <70% – 30% ≤ FEV_1 <50%	– FEV_1/FVC <70% – FEV_1 <30% – FEV_1 <50% chronisch-respiratorische Insuffizienz oder – Rechtsherzinsuffizienz
Therapie-empfehlung	→ Vermeidung von Risikofaktoren (Rauchen, andere Noxen) → Influenza-Vakzination				
		→ zusätzlich kurz wirksame Bronchodilatatoren (Fenoterol, Salbuterol, Ipratropiumbromid) bei Bedarf			
			→ zusätzlich ein oder mehrere lang wirksame Bronchodilatatoren (Formoterol, Salmeterol, Tiotropium) auf regelmäßiger Basis → zusätzlich Einleitung von Rehabilitationsmaßnahmen		
				→ zusätzlich bei häufigen Exazerbationen inhalative Kortikosteroide auf regelmäßiger Basis	
					→ zusätzlich bei respirat. Insuffizienz: O_2-Langzeittherapie → Prüfung von chirurgischen Maßnahmen

monale Vorwölbung der rechten Herzkontur und betonter Pulmonalisbogen.

Computertomographie: Zeigt die emphysematösen Veränderungen besonders deutlich (Abb. 2.18).

Therapie (Tab. 2.4)

Prophylaktische Maßnahmen: Nikotinabstinenz, Fernhalten von Staub und industriellen Abgasen. Schutz vor Erkältung und Infektionen (Grippeschutzimpfung). Raucherscreening zur Früherfassung der chronischen Bronchitis und Obstruktion.

Nikotinentzug: Verbessert die Lebenserwartung und das FEV_1, ohne die eingetretene Schädigung des Bronchialsystems zu beseitigen. Leider stellen 70–80% der Patienten nur vorübergehend das Rauchen ein, und nicht mehr als 6% bleiben dauerhaft abstinent. Zur Erklärung der Nikotinabhängigkeit hat man die Aktivierung von Endorphinen im Gehirn durch diese Substanz herangezogen. Maßnahmen zur Entwöhnung: Aufklärung über Risiken, Verhaltenstherapie, vorübergehend Nikotinpflaster, auch Clonidin und Antidepressiva haben sich manchmal bewährt. Das Rauchen sollte plötzlich beendet werden, weil die schrittweise Reduzierung keinen Erfolg verspricht. Vorbildfunktion des Arztes.



Abb. 2.18. Hochgradiges Emphysem bei einem 68-jährigen Raucher. Zusätzlich Raumforderung im linken Oberlappen (Adenokarzinom)

Bronchodilatatoren: Inhalative β_2-Sympathikomimetika: Kurzwirkende (Fenoterol, Terbutalin, Salbuterol) sind 4–6 Stunden, langwirkende (Salmeterol, Formoterol) 24+ Stunden effektiv. Ebenso wirksam sind inhalative Anticholinergika, die als kurzwirkende (Ipatropiumbromid) und langwirkende (Tiotropium) verfügbar sind. Beide Substanzklassen sollten wegen eines deutlichen additiven Effektes kombiniert eingesetzt werden. Die Wirksamkeit kann mit dem Broncholysetest überprüft werden.

Theophyllin: Bei der COPD ist der bronchodilatorische Effekt anders als beim Bronchialasthma gering, weil es nur den Histamin-induzierten Bronchospasmus löst. Von begrenztem Nutzen ist Theophyllin für etwa 20% der Patienten. In fortgeschrittenen Fällen kann es das Ansprechen des Atemzentrums auf Hyperkapnie und die Kontraktilität des Zwerchfells verbessern. Wegen der geringen therapeutischen Breite des Mittels ist eine vorsichtige individuelle Dosierung erforderlich, kontrolliert durch Bestimmungen der Plasmakonzentration. Tagesdosis ab 300 mg langsam steigern. Tolerable Plasmakonzentrationen 5–15 mg/l. Retardpräparate aus reinem Theophyllin verdienen den Vorzug (Afonilum®, Bronchoretard® u.a.).

Glukokortikoide: Obwohl beim Asthma sehr wirksam, haben inhalative Steroide bei der COPD kaum einen therapeutischen Effekt. Im Sputum nehmen weder Entzündungszellen noch Zytokine ab. Die Steroidresistenz konnte neuerdings auf eine irreversible Hemmung der Histonacetylase 2 (HAT) durch Zigarettenrauchen und oxidativen Stress zurückgeführt werden. Durch die Aktivierung dieses Enzyms üben die Glukokortikoide ihre breite anitphlogistische Wirkung aus (▶ Kap. 6 unter Mechanismen der Glukokortikoidwirkung).

Antibiotika: Indiziert bei Exazerbationen mit eitrigem Sputum und Leukozytose. Am günstigsten wirken meistens die Makrolide (Azithromycin u.a.). Erregerzüchtung aus dem Sputum und Resistenzbestimmung verbessern die Erfolgsaussichten.

Übungsbehandlung:

- **Atemübungen:** Verlängerung der Exspiration bei geschürzten Lippen, um die exspiratorische Kompression der kleinen Bronchien einzuschränken. Betonung der Zwerchfellatmung zur Vergrößerung des Atemzugvolumens und Verkleinerung der funktionellen Residualkapazität. Lockerung und Training der Atemhilfsmuskulatur.
- **Körperliches Training:** Mit Übungen, die der herabgesetzten Leistungsfähigkeit angepasst sind, lässt sich die Ausdauer verbessern. Sauerstoffgabe während des Trainings kann hilfreich sein.

Maßnahmen gegen die Hypoxämie: Bei respiratorischer Insuffizienz ($p_aO_2 \leq 55$ mmHg) Langzeit-O_2-Heimtherapie mit Hilfe von O_2-Separatoren. Beatmungsdauer 16 Stunden pro Tag.

Operative Maßnahmen: Resektion emphysematöser Lungenbezirke zur Verminderung der Totraumventilation und der Kompression gesunden Lungengewebes.

Lungentransplantation: Im präterminalen Stadium eine therapeutische Option. Überlebensraten nach einem Jahr 80–90%, nach 5 Jahren über 60%.

2.5.4 Zystische Fibrose (Mukoviszidose)

Definition. Autosomal rezessive Systemerkrankung mit sekretorischer oder resorptiver Dysfunktion des Epithels, die zu folgenden Manifestationen führt: Sekretverstopfung der Atemwege, Störungen der exokrinen Pankreassekretion, Herabsetzung der Flüssigkeitssekretion im proximalen und Steigerung der Flüssigkeitsresorption im distalen Intestinum, Obliteration des Vas deferens, abnorm hohe Chloridkonzentration im Schweiß.

Ätiologie. Der ursächliche genetische Defekt betrifft das am Chromosom 7 lokalisierte Gen für das CFTR-Protein (cystic fibrosis transmembrane regulator). Die häufigste Mutation des CF-Gens ist eine Deletion von 3 Basenpaaren an Position 508 (ΔF_{508}) mit dem Ausfall eines Phenylalaninmoleküls. Sie bewirkt, dass CFTR in der Zelle abgebaut wird, also ganz fehlt. Nachgewiesen wurden noch >800 weitere Punktmutationen des CF-Gens, die zu funktionslosen CFTR-Molekülen oder solchen mit eingeschränkter Funktion führen. Etwa 95% der Fälle von manifester zystischer Fibrose sind aber nur durch 22 der bekannten Genmutationen bedingt. Heterozygote Merkmalsträger erkranken nicht. Umstritten ist noch, ob sie bei manchen Mutationen zu Pankreatitiden disponiert sind.

Pathogenese. Das CFTR-Protein ist in der apikalen Epithelmembran lokalisiert und hat die Funktion eines cAMP-aktivierten Chloridkanals. Es reguliert aber auch andere Ionenkanäle. Seine Funktion variiert mit dem Standort des Epithels, woraus sich für Manifestationen der zystischen Fibrose unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen ergeben.

Atemwege: Der CFTR-Defekt beschleunigt die Na^+- und Wasserresorption des Epithels und hemmt die Cl^--Sekretion in das Bronchialsekret, das dadurch viskös und klebrig wird. Die Entfernung des Schleims aus den kleinen Bronchien durch Ziliarbewegung und Husten reicht nicht mehr aus. Es kommt zur chronischen Obstruktion mit Sekretstau und sekundären Infektionen, die allmählich das Lungenparenchym zerstören.

Pankreas: Der Wegfall bzw. Defekt des cAMP-aktivierten Chloridkanals, den das CFTR-Protein repräsentiert, hemmt die Cl^--Sekretion der Ductuli und damit auch deren Bikarbonat-Sekretion sowie die passive Sekretion von Na^+ und Wasser. Das ins Lumen ausgeschiedene Cl^- wird nämlich im Austausch gegen Bikarbonat wieder rückresorbiert. Es resultiert eine starke Eindickung des Pankreassekrets mit Okklusion der Ductuli, die zum Parenchymuntergang und zur exkretorischen Pankreasinsuffizienz führen.

Intestinaltrakt: Im oberen Dünndarm ist die Sekretion von Cl^- und Wasser herabgesetzt, wodurch die Ausschwemmung von

Muzinen und Makromolekülen aus den Krypten beeinträchtigt wird. Im distalen Dünndarm und im Kolon ist die Na^{+}- und Wasserresorption abnorm gesteigert, was zu Eindickung des Kots und schon bei Neugeborenen zum Mekoniumileus führen kann.

Genitalsystem: 95% der männlichen Patienten haben eine Azoospermie infolge Obliteration des Vas deferens durch eingedicktes Sekret.

Epidemiologie. Die Prävalenz der zystischen Fibrose variiert mit dem ethnischen Ursprung der Population. In der weißen Bevölkerung Nordamerikas und Nordeuropas kommt ein Fall auf 3000 Lebendgeburten. In Afrika ist es ein Fall auf 17.000 und in Asien ein Fall auf 90.000 Lebendgeburten.

Klinik. Die meisten Patienten erkranken schon im Kindesalter, darunter 15% an einem Mekoniumileus in den ersten 24 Stunden. Bei etwa 7% wird die Diagnose erst nach dem 18. Lebensjahr gestellt. Dank therapeutischer Fortschritte ist die Lebenserwartung der männlichen Patienten auf 32 Jahre gestiegen, die der weiblichen auf 29 Jahre.

Respirationstrakt: Die Patienten leiden an einer chronischen Sinusitis, oft mit Polypenbildung, chronischem Husten und einer zunehmenden obstruktiven Bronchitis. Das zunächst visköse Sputum wird purulent und nimmt schließlich eine grünliche Farbe an. Es kommt zu rezidivierenden bronchopneumonischen Schüben mit zunehmender Verschlechterung der Lungenfunktion. Unter den Sputumkeimen dominieren Haemophilus influenzae, S. aureus, Pseudomonas aeroginosa und Burkholderia cepacia. Im Röntgenbild und CT stark erweiterte und destruierte Bronchien (Abb. 2.19). Komplikationen: Pneumothorax, Hämoptysen, Cor pulmonale. Das Krankheitsgeschehen mündet in eine finale respiratorische Insuffizienz, die mit einem dekompensierten Cor pulmonale einhergehen kann.

Gastrointestinaltrakt: Bei 90% der Patienten entwickelt sich eine exkretorische Pankreasinsuffizienz mit Malabsorption und Steatorrhö. Die initiale distale intestinale Obstruktion wird durch voluminöse Fettstühle abgelöst. Bei älteren Patienten kann ein insulinbedürftiger Diabetes mellitus in Erscheinung treten.

Genitalsystem: Männliche Patienten sind wegen Obstruktion der Samenwege infertil. Bei weiblichen Patienten ist die Menstruation durch die schwere Lungenkrankheit beeinträchtigt. Schwangerschaften werden jedoch meistens ausgetragen.

Diagnostik.

Klinisches Bild: Bei Neugeborenen Unvermögen zu schreien, aufgetriebener Leib, ausbleibende Darmentleerung. Später ist die Kombination respiratorischer und gastrointestinale Symptome wegweisend.

Elektrolytbestimmung im Schweiß: Konzentrationen von Na und Cl >70 mval/l. Bei 1–25% der Fälle von Mukoviszidose sind die Konzentrationen im Normbereich.

Genetische Analyse: Familienanamnese, DNA-Analyse.



Abb. 2.19. Mukoviszidose. Thoraxübersichtsaufnahme und CT. In der ganzen Lunge erweiterte und destruierte Bronchien. Das CT-Bild zeigt Sekretspiegel (Sammlung Prof. Jend)

Therapie.

Lunge: Regelmäßige Atem- und Expektorationsübungen, Brustkorbperkussion. Zur Sekretverflüssigung Inhalation von Aerosolen mit hypertoner Salzlösung. Zur Schleimlösung sind Inhalationen mit rekombinanter humaner DNA-ase geeignet, da das Sputum konzentrierte DNA enthält. N-Acetylcystein ist als Mukolytikum unwirksam. Bei akuten entzündlichen Schüben ist die frühzeitige und prolongierte Antibiotikatherapie dringend erforderlich, möglichst gezielt nach Sputumkultur. Im Finalstadium kann nur eine Lungentransplantation helfen oder eine Herz-Lungen-Transplantation. Die 2-Jahresüberlebensraten liegen >50%.

Gastrointestinaltrakt: Substitution der exokrinen Pankreasinsuffizienz mit konzentrierten Enzympräparaten zu den Mahlzeiten. Ausgleich entstandener Vitamindefizite. Gegen Darmobstruktion osmotische Abführmittel (Laktulose) und Einläufe.

2.5.5 Asthma bronchiale

Definition. Reversible Obstruktion der Atemwege bei Hyperreaktivität auf entzündlicher Basis.

Ätiologie und Pathogenese. Die Hyperreaktivität der Bronchien basiert auf einer persistierenden subakuten Entzündung der Bronchialschleimhaut mit Epithelabschilferung, Hyperplasie der Becherzellen, Verdickung der subepithelialen Basalmembran und subkutanen Infiltraten aus Eosinophilen, T-Lymphozyten und Neutrophilen. Auch im Intervall zwischen Asthmaanfällen ist die Entzündung vorhanden. Aus den zellulären Elementen und den Epithelzellen werden von Fall zu Fall Wirkstoffe freigesetzt, die durch Ödembildung, Steigerung der Schleimsekretion und Kontraktion der glatten Muskelzellen zur Obstruktion führen. Im Gegensatz zur COPD kommt es nicht zum destruktiven Ödem. **Zwei Kategorien** des Asthmas sind zu unterscheiden:

Allergisches Asthma: Es entsteht durch eine IgE-vermittelte immunologische Reaktion vom Soforttyp (mit Spätreaktion) gegen Antigene, die für gesunde Individuen nicht pathogen sind und deshalb als Allergene bezeichnet werden (▶ Kap. 8, Abschnitt Allergie). Die Allergene werden in der Schleimhaut von dendritischen Zellen aufgenommen und in den regionalen Lymphknoten von spezifischen T-Helferlymphozyten vom Typ TH_2 präsentiert. Die aktivierten TH_2-Zellen proliferieren und stimulieren passende B-Lymphozyten zur Produktion von Immunglobulin E. Mit diesem Immunglobulin werden die unter der Epithelschicht lokalisierten Gewebemastzellen bestückt. Sobald Allergene die Antigenbindungsstellen von zwei benachbarten IgE-Molekülen überbrückt haben, entleeren die Mastzellen den Inhalt ihrer Granula nach außen, die Histamin, Tryptase, Proteoglykane, Prostaglandin D_2 und chemotaktische Peptide enthalten. Zusätzlich sezernieren aktivierte Makrophagen Leukotriene, die zusammen mit Histamin eine Bronchokonstriktion bewirken. Die in der Schleimhaut anwesenden TH_2-Zellen stimulieren mittels IL-5 die Einwanderung von Eosinophilen, die mit ihren Inhaltsstoffen einen Entzündungsprozess in Gang setzen und unterhalten.

Ganz neu ist die Beobachtung, dass in der durch Lavage gewonnenen bronchoalveolären Flüsssigkeit von Asthmatikern unter den reichlich vorhandenen T-Lymphozyten natürliche Killer-T-Zellen dominieren (Anteil 60–80%). Bei den übrigen T-Zellen handelt es sich um $CD4^+$-TH_2-Lymphozyten. Die NK-T-Zellen bilden wie die $CD4^+$-T-Zellen IL-4 und IL-13, aber kein Interferon γ. Sie sind auch in den Schleimhautinfiltraten vorhanden. Nach Dauerbehandlung mit Glukokortikoiden waren sie nicht vermindert. Die NK-T-Zellen besitzen im Gegensatz zu den natürlichen Killerzellen T-Zellrezeptoren, deren Spezifizität aber nur wenig variiert. Sie erkennen Glykolipidantigene, die von antigenpräsentierten Zellen zusammen mit dem MHC-Klasse-I-Molekülen vom Typ CD1d exprimiert werden. Solche Glykolipide sind auch in Pollen enthalten.

Die Allergene lassen sich in nachstehende Gruppen gliedern:

- **tierische Produkte:** Haare, Schuppen, Borsten, Federn, Duftstoffe, Insektenhämoglobine, Exkremente, Bakterienenzyme (in Waschmitteln)
- **pflanzliche Produkte:** Getreide, Mehl, Kleie; Baumpollen (Frühlingstyp), Gräserpollen (Herbsttyp); ätherische Öle, Gewürze, Kolophonium, grüner Kaffee, Castorbohnen
- **chemische Stoffe:** Penicillin, Cimetidin, Psyllium, Chloramine, Acrylate, Anhydride.

Die Hyperreaktivität der Bronchien hat zur Folge, dass auch unspezifische Reize wie Kaltluft, körperliche Anstrengung (Flüssigkeitsentzug der Schleimhaut bei Mundatmung und Hyperventilation), Luftverschmutzung und emotionaler Stress Asthmaanfälle auslösen können. In solchen Fällen kann die Erkennung der Atopie schwierig sein.

Nichtallergisches Asthma: Es ist nicht immunologisch bedingt, führt aber auch zur entzündlichen Reaktion der Bronchialschleimhaut. Man spricht auch vom **idiosynkratischen Asthma**, womit eine individuelle Disposition unterstellt wird. Die Pathogenese ist nicht einheitlich und nur teilweise geklärt. Irritanzien könnten durch Freisetzung von Neuropeptiden (SP, Neurokinin A) Bronchkonstriktion und Ödembildung bewirken. Bekannte auslösende Faktoren sind die folgenden:

- **Virusinfektionen der Atemwege:** Unter den Pathogenen dominieren bei Kindern das respiratorische Synzytiumvirus und die Parainfluenzaviren, bei Erwachsenen Rhino- und Influenzaviren. Oft handelt sich um gewöhnliche Infekte der oberen Luftwege, denen im Abstand von Tagen oder einigen Wochen die Symptome der Obstruktion folgen. Nicht selten nimmt auch das allergische Asthma nach einem Infekt seinen Anfang. Offenbar zerstören die Erreger die Schleimhautbarriere und induzieren dadurch entzündliche Prozesse.
- **Aspirin und nichtsteroidale Antiphlogistika:** Die meist erwachsenen Patienten präsentieren sich mit einer chronischen polypösen Rhinosinusitis und Asthmaanfällen. Nur durch die Vorgeschichte oder einen Expositionsversuch ist die Diagnose zu klären. Die Schleimhäute weisen eosinophile Infiltrate auf. **Pathogenetischer Mechanismus:** Durch Blockade der Cyclooxygenase wird die Arachidonsäure nur auf dem Lipoxygenaseweg metabolisiert. Dabei fallen vermehrt Leukotriene an, die bronchokonstriktorisch wirken und Gewebsmastzellen degranulieren.
- **Luftschadstoffe:** Ozon, NO_2 und SO_2 wirken auf die Schleimhaut als Irritanzien und bei entsprechend starker Exposition asthmaauslösend.
- **Gewerbliches Asthma:** Durch Azofarbstoffe (Tartrazin), Metalldämpfe (Platin, Nickel, Chrom u.a.), Halogene (Chlor, Fluor, Brom), Holzextrakte, Holzstaub, Pflanzenstaub (Baumwolle, Flachs, Hanf) und Insektizide, Formaldehyd. **Pathogenetischer Mechanismus:** Irritation der Schleimhaut mit Freisetzung entzündlicher und bronchokonstriktiver Mediatoren.

- **Psychogene Faktoren:** Nicht als primäre Krankheitsursache, aber für die Intensität der Symptome im fördernden wie im hemmenden Sinne von Bedeutung. Emotionaler Stress und Angst können Asthmaanfälle auslösen, Suggestion kann sie abschwächen. Psychogene Einflüsse auf die Atemwege scheinen hauptsächlich über efferente Vagusfasern zu laufen. Stressbedingte Adrenalinausschüttung wirkt bronchodilatorisch.

Pathophysiologie.

Ventilationsstörung: Die Obstruktion der Bronchien bewirkt primär eine exspiratorische Widerstandserhöhung für die Atemluft. Das hat folgende Konsequenzen:

- Herabsetzung des forcierten exspiratorischen Volumens (FEV_1), der forcieren exspiratorischen Vitalkapazität (FVC) und des Quotienten FEV_1/FVC (in Prozenten).
- Die maximale exspiratorische Flussgeschwindigkeit (PEF) ist verlangsamt und fällt während der Exspiration abrupt ab.
- Die Lunge wird überbläht, weil die Exspiration vorzeitig zu Ende geht. Residualvolumen (RV) und funktionelle Residualkapazität (FVC) nehmen zu.
- Die Atemarbeit steigt, weil die Atemfrequenz zunimmt und die Lunge inspiratorisch stärker gedehnt wird, um die elastischen Rückstellkräfte für die Exspiration zu erhöhen. In schweren Fällen muss die Exspiration muskulär unterstützt werden.

Verteilungsstörung: In minderbelüfteten Alveolen kommt es zur reflektorischen Vasokonstriktion. Daraus resultieren Veränderungen des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses, die zur Hyoxämie mit kompensatorischer Hyperventilation und zur Hypokapnie führen. Außerdem kommt es zur pulmonalen Hypertonie mit Rechtsherzbelastung.

Epidemiologie. Das Bronchialasthma hat in den letzten Jahrzehnten deutlich zugenommen, besonders in den Industriestaaten. Heute schätzt man die Prävalenz auf 5% der Bevölkerung. Bakterielle Infektionen im Kindesalter scheinen vor der Atopie zu schützen, weil sie die Immunantwort frühzeitig auf Th_1-Helferzellen lenken, die keine IgE- sondern eine IgG-Produktion induzieren. Solche Infektionen werden aber durch gute Hygiene und freizügige Antibiotikaverordnung eingedämmt. Das allergische Asthma dominiert bei Kindern und jungen Erwachsenen. Die höchste Erkrankungsrate liegt vor dem 5. Lebensjahr. Etwa 50% der betroffenen Kinder werden nach der Pubertät symptomfrei. Das nichtallergische Asthma hängt oft mit dem Gewerbe zusammen und ist im mittleren Lebensalter am häufigsten.

Klinik.

Verlaufsformen: Die klinischen Manifestationen des Asthmas hängen davon ab, wie schnell sich die Obstruktion entwickelt, welchen Grad sie erreicht, wie lange sie andauert und wie weit sie sich zurückbildet. So kann der Asthmaanfall akut mit maximaler Intensität einsetzen (auch nachts) oder protrahiert (über Tage und Wochen) zum Höhepunkt gelangen. Schwere Anfälle von über 24-stündiger Dauer bezeichnet man als Status asthmaticus. Nicht selten ist die Rückbildung der Obstruktion unvollständig, auch bei symptomfreien Patienten, was sich durch die Messung der FEV_1, feststellen lässt. Statt typischer Anfälle kann es zu längeren Phasen asthmatischer Dyspnoe kommen. Vor allem in den Frühstadien gewerblicher Asthmaformen beobachtet man oft eine chronische Dyspnoe (»eosinophile asthmatische Bronchitis«). Hier entstehen Abgrenzungsschwierigkeiten gegen die chronische obstruktive Bronchitis.

Symptome: Der typische Asthmaanfall beginnt mit trockenem Husten und Engegefühl in der Brust. Danach folgen zunehmende Dyspnoe und Tachypnoe, in schweren Fällen mit Einsatz der auxillären Atemmuskeln und ein zuerst exspiratorisches, danach in beiden Atemphasen auf Distanz hörbares Giemen oder Pfeifen. Auf dem Höhepunkt des Anfalls lässt der Husten nach, und das Giemen wird leiser (Abnahme der Atemstromstärke). Eine Zyanose kann auch bei bedrohlicher Hypoxie fehlen. In der Abklingphase kommt es zum produktiven Husten mit schleimigem oder gelblichem Auswurf (kein Eiter, sondern Eosinophilie) und erneut zu stärkerem Giemen, das schließlich aufhört. Im Asthmaanfall ist die Exspiration stärker erschwert als die Inspiration, die vorzeitig einsetzt, so dass sich die Atemmittellage nach der inspiratorischen Seite verschiebt und der Thorax in Inspirationsstellung geht. Meistens besteht eine Tachykardie über 100/min, in bedrohlichen Situationen zugleich ein Pulsus paradoxus. Die Patienten sind erregt, haben Angst und ein Erstickungsgefühl. Die Anfälle enden spontan oder unter therapeutischen Maßnahmen. Leichtere, oft längere Zeit andauernde Grade der asthmatischen Obstruktion gehen mit Husten, Auswurf, Belastungsdyspnoe und dem Auskultationsbefund des Giemens und Brummens einher.

Diagnostik.

Lungenfunktionswerte: Inspiratorische Vitalkapazität normal, $FEV_1 \leq 30\%$, FVC ≤50%, Quotient FEV_1/FVC ≤60%, RV erhöht, maximal auf 400% der Norm, Totalkapazität normal oder etwas erhöht. Exspiratorischer Spitzenfluss um 20% vermindert, konvexe exspiratorische Atemstromkurve. Resistance erhöht.

Blutgaswerte: Die Normwerte für den p_aO_2 sind abhängig von Geschlecht, Alter und Gewicht. Sie variieren von 70–100 mmHg. Im Asthmaanfall ist der p_aO_2 herabgesetzt, hyperventilationsbedingt auch der p_aCO_2. Schon ein normaler p_aCO_2 ist ein bedrohliches Zeichen, ein erhöhter der Beweis für eine respiratorische Insuffizienz.

Röntgenaufnahme des Thorax: Im Anfall Überblähung der Lunge mit Tiefstand des Zwerchfells. Außerhalb der Asthmaanfälle ist das Röntgenbild der Lunge gewöhnlich normal (Abb. 2.20).

Laboruntersuchungen: Bestimmung des IgE im Serum. Im Blutbild ist auf Eosinophilie zu achten. Daneben Routineprogramm.

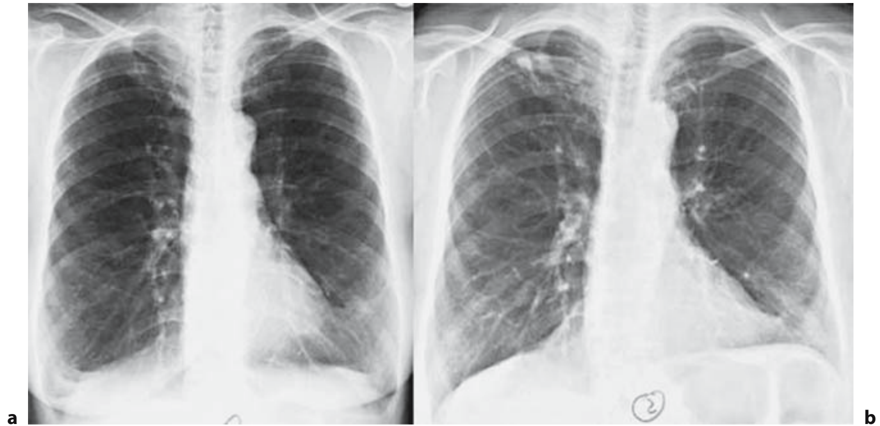


Abb. 2.20a, b. Asthma bronchiale. **a** Im Anfall Überblähung der Lunge mit Tiefstand des Zwerchfells. **b** Nach dem Anfall Rückbildung der Überblähung (Sammlung Prof. Jend)

Identifizierung von Allergenen: In vitro mit dem Radio-Allergo-Sorbent-Test (RAST). In vivo durch Hautproben. Außerdem inhalative Provokationstests. Auch die Expositionsprophylaxe kann Aufschluss geben.

Identifizierung nichtallergischer Ursachen: Expositionsanamnese. Am Arbeitsplatz mit einem Flowmeter den exspiratorischen Spitzenfluss messen. Normalisieren sich pathologische Werte daheim, ist ein gewerbliches Asthma sehr wahrscheinlich. In anderen Fällen Provokationstests mit suspekten Stoffen.

Therapie. Zwei Zielrichtungen sind bei der Asthmabehandlung zu unterscheiden, die Ausschaltung des auslösenden Agens bzw. seine Blockierung und die symptomatische Behandlung von Schleimhautentzündung und Obstruktion.

Expositionsprophylaxe und Desensibilisierung: Dauerhafte Elimination des auslösenden Agens führt zur Heilung des Asthmas. Sie ist vor allem bei gewerblichem Asthma möglich (Berufs- oder Arbeitsplatzwechsel). Schwierigkeiten ergeben sich bei ubiquitären Allergenen. Nicht selten entfällt die Expositionsprophylaxe, weil das Allergen nicht bekannt ist oder weil eine Polyallergie besteht.

Durch spezifische Desensibilisierung lässt sich die Immunantwort so umstellen, dass gegen das Allergen überwiegend Antikörper vom Typ IgG gebildet werden, die das Allergen im Gewebe abfangen, bevor es mit noch vorhandenen IgE-besetzten Mastzellen reagieren kann. Das Verfahren setzt die genaue Identifizierung des Allergens voraus. Es besteht darin, das Allergen in langsam steigender Dosis über Wochen subkutan zu injizieren, wobei die Initialdosis keine positive Hautreaktion geben darf. Der Wirkungsmechanismus ist nicht genau bekannt. Im Erfolgsfall bleiben Asthmaanfälle jahrelang aus oder sie verlaufen stark abgeschwächt. Die Erfolge sind allerdings begrenzt. Außerdem besteht das Risiko des allergischen Schocks. Die Desensibilisierung hat deshalb keine weite Verbreitung gefunden. Neue Methoden der Downregulierung von antigenspezifischen Th_2-vermittelten Immunantworten u.a. mit DNA-Vakzinen und rekombinantem Interleukin-4-Rezeptor sind in der Entwicklung. Man darf hoffen, dass sie zum Einsatz kommen und die klassische Methode der Desensibilisierung übertreffen.

Bronchodilatatoren:

- **β-Sympathikomimetika:** Die adrenerge Stimulation relaxiert über die β_2-Rezeptoren die glatten Muskelzellen und hat mit Abstand den stärksten bronchodilatorischen Effekt. Am intensivsten wirken die nichtselektiven Adrenergika Adrenalin, gefolgt von den etwas schwächeren Isoprenalin (Aludrin®) und Orciprenalin (Alupent®). Sie stimulieren auch β_1-Rezeptoren und haben deshalb erhebliche Nebenwirkungen (Tachykardie, Arrhythmie, Hypertonie, Unruhe, Schwitzen Schwindelgefühl). Außerdem ist ihre Wirkungsdauer kurz (90 min). Ihr Einsatz bleibt schwersten Fällen vorbehalten. Adrenalin kann nur injiziert werden und kommt bei stark herabgesetzter Atemstromstärke in Betracht (0,3–0,5 ml einer 1:1000 verdünnten Lösung s.c).

  Therapeutischer Standard sind die **inhalativen selektiven β_2-Stimulatoren,** von denen die kurzwirkenden (4–6 Std.) am häufigsten eingesetzt werden, z.B. Salbutamol (z.B. Sultanol®), Terbutalin (z.B. Bricanyl®) und Pirbuterol (Zeisin®). Man muss sie gewöhnlich mehrmals täglich per Dosieraerosol oder Inhalator applizieren. Für leichtere Fälle sind β_2-Adrenergika mit 12-stündiger Wirkungsdauer verfügbar, z.B. Salmeterol (aeromax®) und Formoterol (Foradil®).
- **Anticholinergika:** Beim Asthma ist ihre Bedeutung geringer als bei der COPD. Für manche Patienten, besonders solche mit psychogenen Exazerbation sind sie aber sehr nützlich. Verfügbar sind inhalative Präparate Ipatropiumbromid (Atrovent®) und Tiotropium, letzteres mit Langzeitwirkung.
- **Theophyllin:** Die Substanz mit ihren verschiedenen Salzen ist ein mittelstarker Bronchodilatator, wirksam durch Steigerung des cAMP in den glatten Muskelzellen. Man setzt sie meistens in der Abklingphase des Asthmaanfalls ein. Die Applikation erfolgt per os. Die Dosis muss unter Kontrolle der

Plasmaspiegel individuell erprobt werden, da die therapeutische Breite der Substanz klein und die Clearance sehr unterschiedlich ist. Therapeutische Plasmaspiegel liegen zwischen 5 und 15 µg/ml. Nebenwirkungen: Appetitmangel, Schlafstörungen, Tachykardie, Unruhe.

Entzündungshemmende Mittel: Ihnen obliegt es, den Asthmaattacken gewissermaßen den Boden zu entziehen.

- **Glukokortikoide:** Sie wirken stark entzündungshemmend (► Kap. 6, Abschnitt Glukokortikoidwirkung), supprimieren bei Inhalation die Mastzellendegranulation und potenzieren den Effekt der Katecholamine. Der Wirkungseintritt erfolgt aber erst nach 6 Stunden. Für die Basistherapie des Asthmas sind sie das wichtigste Mittel und müssen daher kontinuierlich angewendet werden. Gewöhnlich erfolgt die Applikation per Inhalation, in schweren Fällen zusätzlich per os, intramuskulär oder intravenös. Durch die topische Anwendung werden systemische Steroideffekte stark eingeschränkt, aber nicht ganz vermieden. Der Inhalation ist möglichst ein Bronchospasmolytikum vorzuschalten. **Inhalative Glukokortikoide:** Beclometason-dipropionat (Sanasthmyl® u.a.) Budenosid (Pulmicort® u.a.), Mometason furoat (Asmanex®) Fluticason-propionat (Flutide®). Beclometason-dipropionat wird erst in der Lunge wirksam (durch Esterasen), womit Einwirkungen auf Mund- und Rachenschleimhaut vermieden werden. Es gibt druckbetriebene ind Pulverinhalatoren. Letztere enthalten kein Treibmittel. Als Treibmittel wird statt Chlorfluorcarbon jetzt meistens Hydrofluoralkan verwendet, durch das etwa 60% des Medikaments in die Lunge gelangt, mit Pulverinhalatoren bis zu 30%, was bei der Dosierung zu berücksichtigen ist.

  Zur systemischen Therapie verwendet man Prednison (oral); Prednisolon oder Triamcinolon (i.v. und in Kristallform i.m. als Depot). Falls eine längere systemische Therapie erforderlich ist, muss eine Osteoporoseprophylaxe (mit Vitamin D und Calcium) erfolgen.

  Manche Asthmatiker sind steroidresistent. Die Gründe dafür sind ungenügend geklärt. Sicher hat aber das Zigarettenrauchen wie bei der COPD einen Wirkungsverlust zur Folge.
- **Cromoglycinsäure:** Mastzellenstabilisator, der die antigeninduzierte und unspezifische Mediatorfreisetzung blockiert, aber nicht direkt bronchospasmolytisch und entzündungshemmend wirkt. Bewährtes Mittel zur Anfallsprophylaxe beim chronischen Asthma, im Asthmaanfall unwirksam. Zur Anwendung gelangt das Dinatriumsalz (Intal®), appliziert als Pulver oder Aerosol zur Inhalation (4×tgl. 1 Ampulle zu 20 mg). Hat die geringsten Nebenwirkungen aller Asthmamittel, deshalb für Kinder vorteilhaft.

Sekretolyse, Expektoration: Zur Entfernung des hochviskösen Sekrets tragen β-Adrenergika, Theophyllin und Kortikoide bei. Wichtig sind ausreichende Hydratisierung und mechanische Maßnahmen (Lagerung, Vibrationsmassage, Expektorationsgymnastik). Die zusätzliche Anwendung von Sekretolytika und Expektoranzien (Acetylcystein, Bromhexin, Detergenzien) in Form von Inhalationen ist hinsichtlich des therapeutischen Effektes umstritten. In schwersten Fällen Intubation und Bronchiallavage.

Strategien der Asthmabehandlung

Patientenunterweisung

Erklärung des Krankheitsbildes und der Wirkungsweise der Medikamente, deren Dosierung vom Patienten in Grenzen variiert werden kann. Wichtig ist die Früherkennung einer Verschlimmerung, am besten mit einem einfachen Flowmeter, damit vom Arzt rechtzeitig eingegriffen werden kann.

Asthmaanfall

Initial alle 20 Minuten 2–3 Sprühstöße mit einem β_2-Adrenergikum, z.B. Salbutamol. Sofort 40–100 mg Prednisolon i.v., auch wenn der Effekt erst nach Stunden zu erwarten ist. In schwersten Fällen 0,5 mg Adrenalin subkutan. Nach der ersten Stunde zusätzlich Theophyllin und Anticholinergikum. Der Therapieeffekt ist mit dem Flowmeter zu verfolgen. Sehr bedrohliche Zeichen wie Pulsus paradoxus (inspiratorischer Blutdruckabfall ≥10 mmHg) und Atmung mit Hilfsmuskeln erfordern Einweisung auf eine Intensivstation. Dort kann intubiert, mechanisch beatmet und Sauerstoff appliziert werden.

Dauertherapie

Das Ziel ist, mit möglichst geringen Mitteln einen asymptomatischen Zustand mit guter Lungenfunktion zu erhalten. In leichten Fällen lässt man β_2-Adrenergika nach Bedarf inhalieren. Bei häufigen Obstruktionsbeschwerden sind die Adrenergika und ein inhalatives Glukokortikoid für einige Zeit täglich anzuwenden. Um eine befriedigend Remission zu erreichen, kann vorübergehend die orale Gabe von Glukokortikoiden erforderlich werden. Dabei ist auf Soorbefall der Mundhöhle zu achten.

Prognose. Der Langzeitverlauf ist durch den Wechsel von Exazerbationen und Remissionen gekennzeichnet. Die Quote der Kinder, die 7–10 Jahre nach der Erstmanifestation noch Asthma haben, beträgt durchschnittlich 46%. Patienten, die das Asthma im Erwachsenenalter erworben haben, erreichen in 20% der Fälle eine Spontanremission, bei 40% nimmt die Häufigkeit und Schwere der Anfälle ab. Irreversible Lungenschäden entstehen nur durch zusätzliche Einflüsse, vor allem durch Rauchen. Zur Sterblichkeit an Bronchialasthma gibt es keine genauen Daten. In den USA rechnet man mit etwas weniger als 6000 Todesfällen an Asthma bronchiale pro Jahr bei rund 10 Millionen Asthmapatienten. In Deutschland soll es jährlich etwa 1000 Asthmatote geben.

2.5.6 Bronchiektasen

Definition. Dauerhafte abnorme Erweiterung einzelner oder mehrerer Bronchialäste mit der Tendenz zu chronisch-eitriger Entzündung. Man unterscheidet folgende anatomische Formen (Abb. 2.21):

Zylindrische (spindelförmige) Bronchiektasen: Erstrecken sich über die dichotomen Bronchialbaumverzweigungen der 6.–10. Generation.

Variköse Bronchiektasen: Kombination von sack- und spindelförmigen Veränderungen, die ein varizenähnliches Bild ergeben.

Zystische (sackförmige) Bronchiektasen: Überwiegend in den großen proximalen Bronchien lokalisiert, die an der betroffenen Stelle (4. Bronchialverzweigung) in großen Säcken, Zysten oder traubenartigen Gebilden enden.

Ätiologie und Pathogenese.

Hereditäre und kongenitale Faktoren:

- **Kongenitale Bronchiektasie (Williams-Campbell-Syndrom):** Sackförmige Bronchiektasenzystenbildung infolge eines Defektes der Knorpelbildung. Durch Sekretstau kommt es zu bakteriellen Infektionen und chronischer Entzündung.
- **Primäre ziliäre Dyskinesie:** Rezessiv erbliches Syndrom mit variabler Penetranz. Frequenz bei der Geburt 1:15000. Das für die Krümmung der Zilien zuständige Axonprotein ist durch eine Punktmutation defekt. Es kommt zum Sekretstau mit Infektion und Wandläsionen. Die Hälfte der Patienten hat ein Kartagener-Syndrom (Bronchiektasen, Sinusitis, Infertilität und partieller oder totaler Situs inversus).
- **α_1-Antitrypsinmangel:** Der Serin-Proteinase-Inhibitor wird überwiegend in der Leber gebildet, zirkuliert im Blut und supprimiert die Aktivität der Neutrophilen-Elastase in der Lunge. Der Erbgang des Enzymdefektes ist autosomal kodominant. Die Mutationen lassen Inhibitormoleküle mit unterschiedlichem Wirkungsverlust entstehen. Manche verbleiben in der Leber und verursachen eine Zirrhose. Klinisch relevant sind α_1AT-Plasmaspiegel <11 µmol/l. In Europa beträgt die Prävalenz 1:2000 bis 1:7000. Die Erkrankung wird erst im mittleren Lebensalter manifest, überwiegend bei Rauchern (Kofaktor Nikotin). **Symptome:** Panazinäres Lungenemphysem, Bronchiektasen, chronische obstruktive Bronchitis (COPD). Nur wenige Nichtraucher werden symptomatisch.
- **Mukoviszidose (zystische Fibrose):** Generalisierte erbliche Sekretionsanomalie der exokrinen Drüsen, die an den Bronchien auch ohne Pankreasbeteiligung manifest werden kann. Es resultiert ein abnorm visköser Bronchialschleim, der die mukoziliare Clearance beeinträchtigt. **Folgen:** Sekretretention, Verstopfung der Bronchien, sekundäre Infektion, Schädigung der Bronchialwand, Bronchiektasen.
- **Mounier-Kuhn-Syndrom:** Seltene kongenitale Tracheobronchomegalie bei Kindern und jungen Erwachsenen mit Erweiterung und abnormer Dehnbarkeit von Trachea und Bronchien infolge Atrophie des elastischen Gewebes und der glatten Muskulatur. Erschwerte Expektoration durch Kollapsneigung der Atemwege und gehäufte Infekte.
- **Genetische Defekte des Immunsystems:** Verschiedene Formen des Immunglobulinmangels, X-gebundene Agammaglobulinämie (Burton), IgA-Mangel bedingen eine Abwehrschwäche gegen pyogene Bakterien.

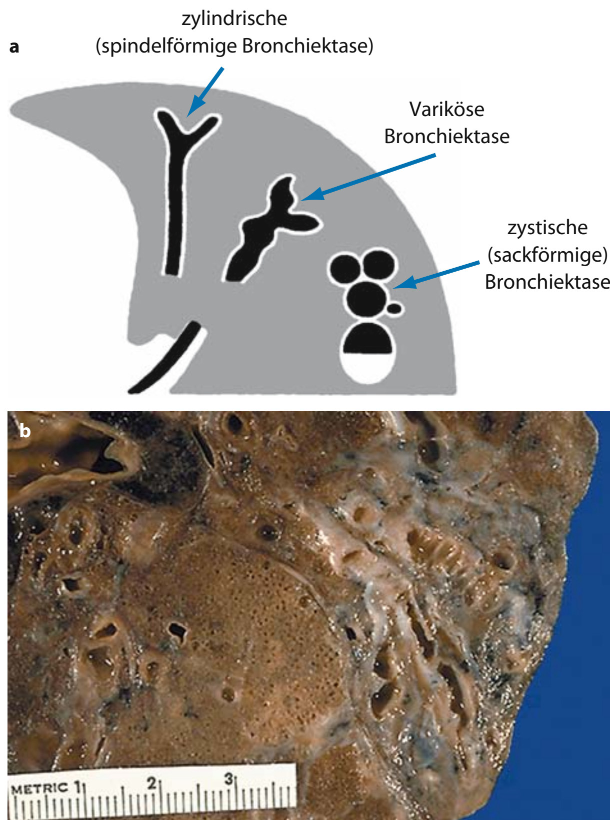


Abb. 2.21a, b. Bronchiektasen. **a** Schematische Darstellung der verschiedenen Formen. **b** Operationspräparat

Erworbene Faktoren:

- **Obstruktion:** Lokal durch Fremdkörper, entzündliche Stenosen, endobronchiale Tumoren oder Kompression von außen. Diffus bei chronischer obstruktiver Bronchitis, Asthma und bronchopulmonaler Aspergillose. Die Wandschädigung entsteht erst durch bakterielle Infektion des gestauten Sekrets.
- **Nekrotisierende Entzündung:** Bronchiektasenbildung bei vorher gesunden Personen durch Tuberkulose, Staphylokokken- und andere eitrige Pneumonien sowie nekrotisierende Pneumonien als Komplikation bei Masern, Pertussis, Adenovirusinfektionen und Influenza.

- **Begleiterkrankung:** Bronchiektasen können einer rheumatoiden Arthritis vorausgehen und sind manchmal mit entzündlichen Darmerkrankungen assoziiert.

Klinik. Chronischer Husten mit voluminösem eitrigem Sputum (Dreischichtung), Hämoptysen und rezidivierende Pneumonien. Bei 75% der Patienten Dyspnoe, bei 50% pleuritische Schmerzen. Im Initialstadium rezidivierende, auf Antibiotika ansprechende Infekte der unteren Luftwege mit symptomfreien Intervallen. Später Übergang in chronischen Husten. Oft begleitende Sinusitis. Die Schwere des Krankheitsbildes ist von der Ausdehnung der Bronchiektasen abhängig.

Diagnostik.
Auskultation: An umschriebenen Stellen inspiratorische feuchte Nebengeräusche, bei Obstruktion exspiratorisches Giemen.

Röntgenaufnahme des Thorax: In den meisten Fällen unspezifische Veränderungen: Lineare oder Plattenatelektasen, verstreute Trübungen, umschriebene pneumonische Herde (Abb. 2.22a).

CT: Erlaubt die sichere Erkennung und Klassifizierung von Bronchiektasen (Abb. 2.22b). Das Spiral-CT erfasst zusätzlich subtile Veränderungen. Damit ist die Bronchographie mit Kontrastmittel überflüssig geworden.

Lungenfunktion: FVC normal oder etwas herabgesetzt, FEV_1 vermindert, nicht immer durch inhalative Bronchodilatoren zu verbessern.

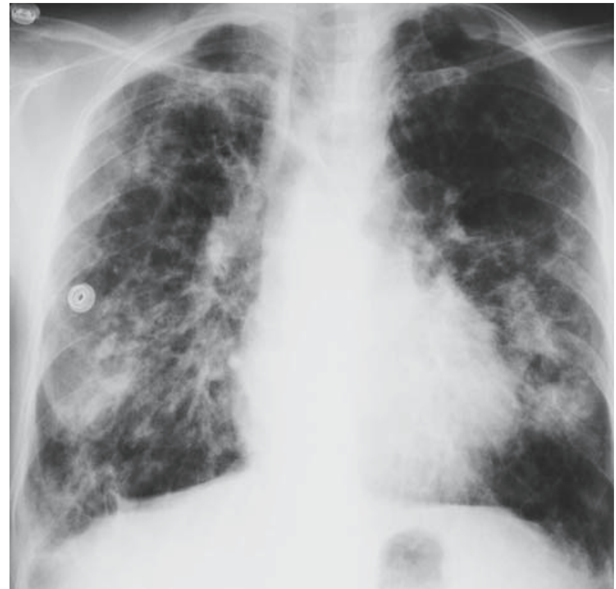
Laboruntersuchungen: Bestimmung der Immunglobuline im Serum. Blutbild (Eosinophilie?), BKS und Serumelektropherogramm zur Beurteilung der entzündlichen Aktivität.

Therapie.
Exazerbationen: Symptome sind Zunahme der Sputummenge mit stärkerer Gelbfärbung sowie Zunahme von Dyspnoe und Husten, Fieber. Die häufigsten Keime sind H. influenzae, Pseudomonas aeruginosa, Branhamella catarrhalis. Antibiotika der Wahl sind die Fluorochinolone (Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin). Sie müssen bis zu 10 Tagen gegeben werden. In zweiter Linie kommen Makrolide (Azithromycin) in Betracht.

Langzeitbehandlung: Die entzündliche Überaktivität kann durch inhalative Glukokortikoide gedämpft werden. Bei obstruktiver Symptomatik sind inhalative β-Adrenergika indiziert.

Bei Hämoptysen Seitenlagerung auf die vermutlich blutende Seite, evtl. bronchoskopische Versorgung. Weitere Maßnahmen: Drainage durch Hängelage und Krankengymnastik. Ausreichende Hydratation. Expektorantien von fraglichem Nutzen. In schweren Fällen fiberbronchoskopische Absaugung. Sauerstoffinhalation bei Dyspnoe. Grippeschutzimpfung.

Operative Maßnahmen: Segment- oder Lappenresektion bei lokalisierten Bronchiektasen, die auf medikamentöse Behandlung ungenügend ansprechen und oft zu Pneumonien und Blutungen führen. Ultima ratio Lungentransplantation.


a

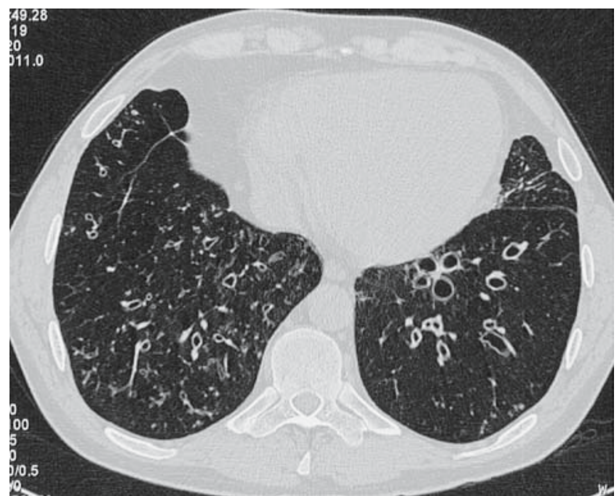

b

Abb. 2.22a, b. Bronchiektasen. **a** Röntgenbild mit doppelseitigen Bronchiektasen und bronchopulmonischen Infiltraten. **b** CT-Bild mit Bronchiektasen

2.5.7 Bronchialkarzinom

Definition. Maligne Tumoren der Lunge, die vom respiratorischen Epithel (Bronchien, Bronchiolen Alveolen) ausgehen.

Epidemiologie. Nach Auskunft des Statistischen Bundesamtes sind im Jahr 2000 in der Bundesrepublik 38955 Personen an bösartigen Neubildungen der Bronchien und der Lunge verstorben, darunter 29121 männlichen und 9834 weiblichen Geschlechts. Das sind 26,56% aller männlichen und 9,73% aller weiblichen

Todesfälle an bösartigen Neubildungen. Der hohe Anteil des männlichen Geschlechts resultiert aus den unterschiedlichen Rauchgewohnheiten.

Ätiologie. Dominierender Risikofaktor ist das Zigarettenrauchen, wahrscheinlich durch Inhalation von Karzinogenen (z.B. Benzpyren). Zwischen konsumierter Zigarettenmenge und Lungenkrebssterblichkeit besteht eine quantitative Beziehung. Wer 20 Jahre lang täglich 40 Zigaretten raucht, hat gegenüber einem Nichtraucher ein 60- bis 70-faches Risiko, am Bronchialkarzinom zu sterben. Bei Exrauchern nimmt das Risiko kontinuierlich ab, ist aber nach 15 Jahren noch doppelt so hoch wie das der Nichtraucher.

Wesentlich seltenere Ursachen für Lungenkarzinome sind Expositionen mit Asbest, Radon, polyzyklischen Kohlenwasserstoffen, Nickel, Chromaten und anorganischen Arsenverbindungen.

Pathogenese. Bronchialkarzinome sind monoklonal, d.h. sie entstehen durch Proliferation einer einzelnen Tumorzelle, die durch mehrere somatische Mutationsschritte aus einer normalen Zelle hervorgegangen ist. Molekulargenetische Untersuchungen haben gezeigt, dass eine Tumorzelle im Genom ≤10 Läsionen aufweist. Es handelt sich um aktivierte dominante Onkogene oder inaktivierte Tumorsuppressorgene (rezessive Onkogene). Erstere sind wirksam, wenn nur ein Allel transformiert ist (durch Punktmutationen der K-ras-Genregion oder Amplifikation, Rearrangement und Verlust der transkriptionalen Kontrolle an den Onkogenen der myc-Familie (c-, N- und l-myc). Letztere erlangen erst Wirksamkeit, wenn die Inaktivierung oder ein Defekt an beiden Allelen aufgetreten ist (Allelverluste an mehreren Chromsomen, am häufigsten an 3p, Mutationen der Gene p53 und rb). Eine genetische Disposition zum Bronchialkarzinom kann sich ergeben, wenn ein Allel des Tumorsuppressorgens bereits in der Keimbahn mutiert ist. Viele dominante Onkogene leiten sich von Genen ab, die an der Wachstumsregulation beteiligt sind. Tumorsuppressorgene regulieren den Zellzyklus.

Zellen von Bronchialkarzinomen können Peptidhormone produzieren und Rezeptoren für diese Hormone exprimieren, so dass ein autokrin stimuliertes Zellwachstum zustande kommt. Krebszellen aller histologischen Typen exprimieren Rezeptoren für Nikotin. Die Nikotinbindung hemmt die Apoptose.

Klassifikation. Bronchialkarzinome entstehen anscheinend in pluripotenten Stammzellen des Bronchialepithels. Das würde ihre histologische Vielfalt erklären. Die WHO-Klassifikation unterscheidet folgende 4 Haupttypen der pulmonalen Neoplasien:

a) Plattenepithelkarzinom (29%)
b) kleinzelliges Karzinom (28%)
c) Adenokarzinom (32%) inkl. bronchoalveoläres Karzinom (3%)
d) großzelliges Karzinom.

Den Rest bilden undifferenzierte Karzinome, Karzinoide, Tumoren der Bronchialdrüsen und seltene Tumortypen.

Unter therapeutischen Gesichtspunkten gruppiert man die Bronchialkarzinome in nichtkleinzellige (a, c, d) und kleinzellige (b).

Plattenepithelkarzinome entwickeln sich gewöhnlich in proximalen Segmentbronchien, wachsen langsam und metastasieren spät. Adenokarzinome haben oft einen peripheren Ursprung, doch selbst bei kleinen resezierbaren Tumoren besteht das Risiko okkulter Metastasen. Das bronchoalveoläre oder Alveolarzellkarzinom nimmt eine Sonderstellung ein (s. unten).

Kleinzellige Karzinome sind in >90% der Fälle schon bei der Erkennung metastasiert. Sie entstehen meistens in den großen Atemwegen. Selten werden sie als kleine periphere Knoten angetroffen, die anscheinend weniger bösartig sind.

Lokalisation und Ausbreitung.
Hilärer Tumor: Endobronchiales Wachstum bis zur Stenose mit lokalem Emphysem und zum Verschluss mit Atelektase, Retentionspneumonie und Abszess.

Rundherd: Mit Zerfall zur Tumorkaverne (Hämoptyse). Drainage durch Bronchus oder Einbruch in den Pleuraraum mit Erguss bzw. Empyem.

Ausbrechertumor an der Lungenspitze: Mit Einwachsen in den Plexus brachialis und die Gefäße (Pancoast-Syndrom).

Ausbrechertumor ins obere Mediastinum: Mit Verlegung der V. cava superior (obere Einflussstauung, Stokes-Kragen).

Lymphogene Ausbreitung: Lymphknotenmetastasen (Bifurkation, axillar, supraklavikulär).

Hämatogene Ausbreitung: Fernmetastasen in allen Organen via V. pulmonalis (Knochen, Gehirn, Leber etc).

Klinik.
Screening: Bei starken Rauchern wurden mehrere Studien zur Früherfassung des Bronchialkarzinoms durchgeführt, meistens mit Röntgen- oder CT-Untersuchung des Thorax plus Sputumuntersuchung auf Tumorzellen aller 4 Monate, bei den Kontrollgruppen im jährlichen Abstand. Ergebnisse: Bei den häufig kontrollierten Probanden wurden mehr asymptomatische Frühstadien mit resezierbaren Tumoren erfasst, aber immer noch viele fortgeschrittene Tumoren(◘ Abb. 2.23). In der ersten Gruppe war die 5-Jahresüberlebensrate höher, die Gesamtmortalität war jedoch in beiden Gruppen gleich.

Lokale Symptome: Husten, oft als Raucherkatarrh verharmlost, »grippale Infekte«, Hämoptysen (◘ Abb. 2.24), lokale Bronchospastik, Dyspnoe, umschriebene pneumonische Prozesse mit Fieber und produktivem Husten. Brustschmerz bei Ausbreitung auf Pleura und Rippen, Pancoast-Syndrom (neuritische Schmerzen, vasomotorische Krisen an Hand und Arm), Heiserkeit durch Rekurrensparese, Horner-Symptomenkomplex (Sympathikuslähmung), Dysphagie durch Ösophaguskompression, Zwerchfellhochstand durch Phrenikusparese, Perikarditis, Herztamponade, finale respiratorische Insuffizienz.

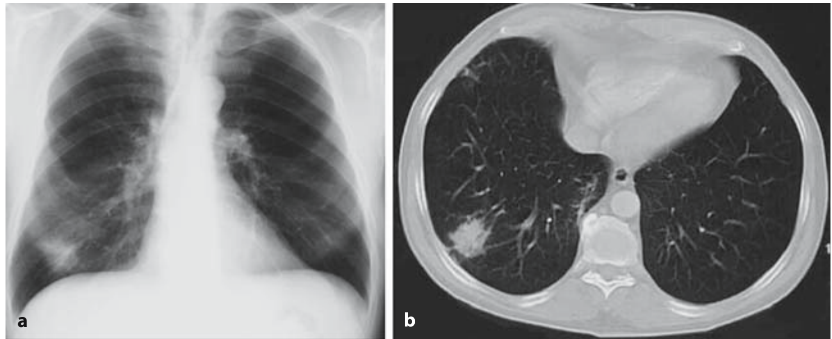


Abb. 2.23a, b. 54-jähriger Raucher mit Adenokarzinom im rechten Unterlappen. **a** Röntgenbefund, **b** Computertomogramm

Metastatische Fernsymptome: Hirnmetastasen mit neurologischen Ausfallserscheinungen, Knochenmetastasen mit Schmerzen und Frakturen, Rückenmarkkompression, Knochenmarkinvasion mit Leukopenie oder Leukoerythroblastose, Lebermetastasen, Verschlussikterus, Lymphknotenmetastasen.

Paraneoplastische Syndrome: Können als initiale Erscheinungen auftreten und klinisch im Vordergrund stehen. Bei Kleinzellkarzinomen Cushing-Syndrom (ektopische ACTH-Bildung mit extremer Hypokaliämie), inadäquate ADH-Bildung mit Hyponatriämie und Eaton-Lambert-Syndrom (Myasthenie des Beckengürtels). Bei Plattenepithelkarzinomen ektopische Parathormonbildung mit Hyperkalzämie und Hypophosphatämie. Bei Adenokarzinomen Trommelschlegelfinger und Periostitis. Bei allen Formen Polymyositis, Dermatomyositis, Thrombophlebitis migrans, Endokarditis, disseminierte intravaskuläre Gerinnung, nephrotisches Syndrom.

Diagnostik.

Tumorerfassung: Erfolgt primär gewöhnlich durch konventionelle Röntgenaufnahmen der Lunge. Eine optimale Darstellung des Tumors und seiner Ausbreitung ermöglicht die Computertomographie (Abb. 2.25 und 2.26).

Histologische Sicherung und Klassifizierung: Materialgewinnung zur bioptischen Untersuchung je nach Lokalisation des Tumors durch Bronchoskopie, transbronchiale Biopsie, Mediastinoskopie oder transkutane Lungen- bzw. Pleurabiopsie, bei Rundherden durch Thorakotomie (Abb. 2.27). Aus therapeutischen und prognostischen Gründen ist die Hauptsache eine Unterscheidung von kleinzelligen und nicht-kleinzelligen Karzinomen. Zytologische Präparate reichen dazu meistens nicht aus.

Untersuchungen zur Stadieneinteilung: Erfassung der anatomischen Ausbreitung durch Röntgenaufnahme des Thorax in

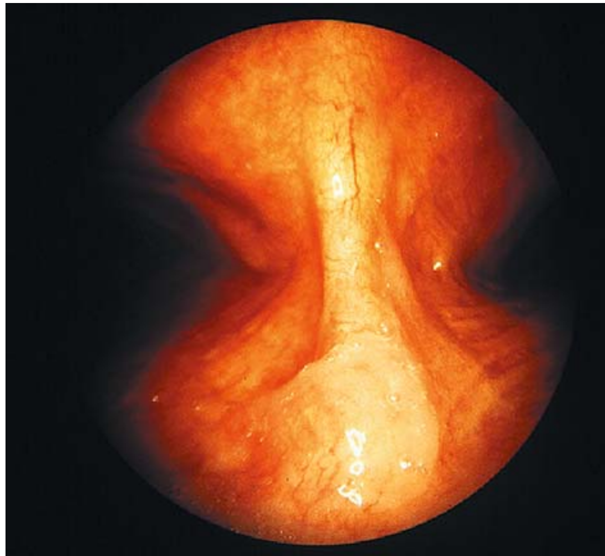


Abb. 2.24. Kleines Plattenepithelkarzinom bei einer 51-jährigen Frau. Die Indikation zur Bronchoskopie waren rezidivierende Hämoptysen



Abb. 2.25. Bronchialkarzinom im linken Oberlappen mit Vergrößerung der linksseitigen Hiluslymphknoten (Sammlung Prof. Jend)

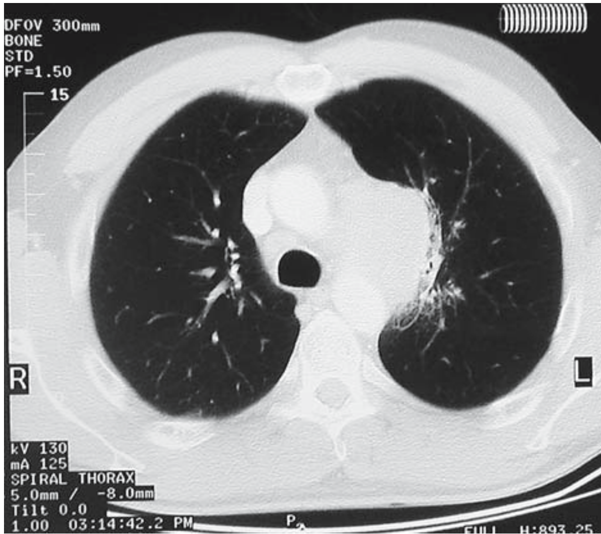


Abb. 2.26. Tumor im linken Oberlappen bei einem 62-jährigen Mann. Histologisch ein Plattenepithelkarzinom. Im Staging Nachweis von Fernmetastasen

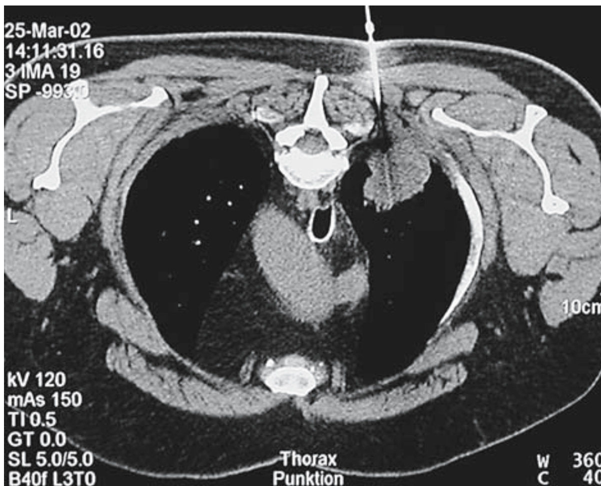


Abb. 2.27. CT-gesteuerte Punktion einer peripheren Raumforderung links. Im histologischen Befund ergibt sich ein Adenokarzinom

2 Ebenen, ergänzt durch Computertomogramm zur Beurteilung von Pleura- und Mediastinumbefall. Bei positivem oder fraglichem Mediastinumbefund histologische Lymphknotenuntersuchung durch Mediastinoskopie. Erfassung extrathorakaler Absiedlungen des Tumors durch Hirn,- Leber- und Knochenszintigraphie, auch Sonographie der Leber, evtl. Laparoskopie. Bei Kleinzellkarzinomen Knochenmarkbiopsie (positiv bei 20–30%). Röntgenuntersuchung des Ösophagus bei Kandidaten für eine Operation.

Stadieneinteilung (TNM-Staging)

Die **Ausbreitungsdiagnostik** (Tab. 2.5) von Bronchialkarzinomen ist im Rahmen des **Staging** (Tab. 2.6) für die Festlegung der Therapiestrategie von entscheidender Bedeutung.

Bei den kleinzelligen Bronchialkarzinomen werden nur 2 Stadien unterschieden, da die große Mehrzahl der Patienten initial chemotherapeutisch behandelt wird (Tab. 2.7).

Tabelle 2.5. Die TNM-Klassifikation des Bronchialkarzinoms nach dem UICC (Union Internationale Contre le Cancer)

Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor 3 cm oder kleiner im Durchmesser, umgeben durch Lunge oder viszerale Pleura, distal zum Hauptbronchus
T2	Tumor >3 cm Durchmesser; oder Einbeziehung des Hauptbronchus 2 cm oder weiter distal der Karina; oder verbunden mit Atelektase bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge
T3	Tumorinvasion in Brustwand, Zwerchfell, mediastinale Pleura oder Perikard; oder Tumor im Hauptbronchus <2 cm distal der Karina; oder Atelektase der ganzen Lunge
T4	Tumorinvasion in Mediastinum, Herz, große Gefäße, Ösophagus, Wirbelsäule oder Karina; oder intralobärer Tumorknoten; oder maligner Pleuraerguss
N0	keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	ipsilateraler peribronchialer oder hilärer Lymphknotenbefall
N2	ipsilaterale mediastinale oder subkarinale Lymphknoten
N3	kontralaterale mediastinale Lymphknoten; Skalenus- oder supraklavikuläre Lymphknoten
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 2.6. Staging-Gruppen des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms

I	T1–2	N0	M0
II	T1–2 T3	N1 N0	M0 M0
IIIa	T1–2 T3	N2 N0–2	M0 M0
IIIb	T1–4 T4	N3 N1–3	M0 M0
IV	T1–4	N1–3	M1

Tabelle 2.7. Stadieneinteilung für kleinzellige Bronchialkarzinome

Limitiertes Stadium (30%)	Tumor auf einen Hemithorax beschränkt und regionale Lymphknoten, die in tolerablen Bestrahlungsfeldern liegen.
Extensives Stadium (70%)	Tumor der die Ausdehnung des limitierten Stadiums überschreitet.

Therapie.

Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom

Potenziell kurativ sind Resektion und Strahlentherapie. Letztere wird auch als palliative Maßnahme eingesetzt. Die Chemotherapie ist nur palliativ wirksam, kann aber zu länger dauernden Remissionen führen.

Operative Therapie

Indiziert in den **Stadien I und II**, bei gutem Zustand der Patienten auch im Stadium IIIa. Der Tumor wird durch Lobektomie, Bilobektomie oder Pneumektomie unter Mitnahme der regionalen Lymphknoten reseziert. Wenn kein signifikanter mediastinaler Lymphknotenbefall vorliegt, werden auch mitbetroffene Teile von Thoraxwand, Perikard und Zwerchfell entfernt.

Jedem Eingriff geht eine gründliche Allgemeinuntersuchung voraus unter Einschluss von EKG und umfassender Lungenfunktionsprüfung. Die Operationsmortalität sollte bei Lobektomie unter 3%, bei Pneumektomie unter 5% liegen. 5 Jahresüberlebensraten: Stadium I 60–80%, Stadium II 25–40%, Stadium IIIa 10–30% und Stadium IIIb <5%. Solitäre Rundherde ohne Verkalkung sind bei Rauchern über 35 Jahre dringend karzinomverdächtig und deshalb zu resezieren. Bei Nichtrauchern unter 35 Jahren ist die Karzinomwahrscheinlickeit unter 1% und ein abwartendes Verhalten unter regelmäßigen Kontrollen gerechtfertigt.

Strahlentherapie

Mit kurativer Intention indiziert im Stadium I–II, wenn die Operation verweigert oder wegen des Allgemeinzustandes nicht zumutbar ist, und im Stadium III. Die Standarddosis beträgt 60 Gy in 30 Dosen über 6 Wochen. Einen 9%igen Überlebensvorteil nach 2 Jahren hat die CHART-Methode (continuous hyperfractionated accelerated radiation therapy) mit 36 Bestrahlungen zu 1,5 Gy 3 × tgl. an 12 aufeinander folgenden Tagen (Gesamtdosis 54 Gy). Die mittlere Überlebenszeit von bestrahlten nicht operablen Patienten ist <1 Jahr, aber 6% leben noch nach 5 Jahren. Durch nachfolgende Chemotherapie wird die Lebenserwartung etwas verbessert. Palliativbestrahlungen können gegen Brustschmerz, Hämoptysen, Dyspnoe und Husten hilfreich sein.

Chemotherapie

Auf die moderne kombinierte Chemotherapie sprechen 30–40% der inoperablen Patienten mit fortgeschrittenem Bronchialkarzinom an, <5% mit kompletten Remissionen. Die mittlere Überlebenszeit beträgt 9–10 Monate, die 1-Jahresüberlebensrate 40%. Ökononische Analysen haben gezeigt, dass die Chemotherapie kosteneffektiv ist. Zum Einsatz kommen Kombinationen von Cisplatin oder Carboplatin mit Vinorelbin, Gemcitabin, Paclitacel, Docetaxel oder Topotpecan.

Kleinzelliges Bronchialkarzinom

Kleinzellige Bronchialkarzinome sind zum Zeitpunkt der Erkennung fast immer disseminiert und inoperabel. Sie sind jedoch strahlenempfindlich und sprechen auf Zytostatika an.

Chemotherapie

Die Ansprechrate ist >80% mit kompletter Remission von 30–40% im limitierten und 10–20% im extensiven Stadium. Die mittlere Lebenserwartung der Patienten mit kleinzelligem Karzinom steigt durch die Chemotherapie von 6–17 auf 40–70 Wochen. Häufigstes Therapieschema: 4–6 Zyklen im Abstand von 3 Wochen mit Etoposid plus Cisplatin oder Carboplatin. Danach Wiederholung des Staging. Bei ungenügendem Ansprechen Übergang auf neue Kombinationen wie beim nichtkleinzelligen Karzinom beschrieben (▶ oben).

Strahlentherapie

Bei nachgewiesenen Gehirnmetastasen hochdosierte Bestrahlung (40 Gy). Prophylaktische Gehirnbestrahlung (24 Gy) nach Chemotherapie bei vollständiger Remission, da sonst innerhalb von 2 Jahren oft Hirnmetastasen auftreten können.

Kombinationstherapie

Im limitierten Stadium verbessert die Kombination von Chemotherapie und Bestrahlung des Lungenherdes die Lebenserwartung. Sie kann auch im extensiven Stadium indiziert sein. Geheilt werden 20–30% der Patienten mit limitiertem Stadium und 1–5% mit extensivem Stadium des Bronchialkarzinoms.

2.5.8 Bronchoalveoläres Karzinom

Seltene Lungengeschwulst (3% aller pulmonalen Malignome), dessen Ausgangspunkt umstritten ist. Wahrscheinlich sind es alveolare Pneumozyten vom Typ II. Der Tumor wächst relativ langsam, in mehreren kubischen oder zylindrischen Zellschichten entlang der Alveolar- und Bronchiolarwand und scheint sich auf luminalem Wege in der Lunge auszubreiten. Die Größeren Luftwege bleiben offen. Auch das Interstitium, die Hiluslymphknoten und die Thoraxwand werden selten bzw. spät befallen. Geringe hämatogene Metastasierungstendenz. Tumorzellnachweis im Sputum schon 2 Jahre vor Röntgenbildveränderungen möglich.

Klinik. Keine vorausgehende oder begleitende obstruktive Raucherbronchitis wie beim Bronchialkarzinom, da keine Assoziation mit dem Rauchen besteht. Männer und Frauen erkranken im Verhältnis 1:1. In 20% der Fälle sehr große Mengen schleimigen Sputums, das sekundär infiziert sein kann. Lungenfunktion durch Diffusionsstörung (Hypoxie) und restriktive Ventilationsstörung beeinträchtigt.

Diagnostik.
Röntgenbild: Solitärer Rundherd oder multiple Fleckschatten in einer oder beiden Lungen. Gelegentlich konfluierende Verdichtung eines Lappens wie bei Lobärpneumonie.

Bronchoskopie: Materialgewinnung für zytologische Untersuchung.

Mediastinoskopie: Bei Hilusmetastasen.

Transbronchiale oder offene Lungenbiopsie: Zur Sicherung der Diagnose.

Therapie. Resektion solitärer Herde. Bestrahlung und Zytostatika sind unwirksam.

2.5.9 Lungenmetastasen

Sekundäre Geschwülste der Lunge sind häufig und kommen bei den verschiedensten Primärgeschwülsten vor (Abb. 2.28). Die Absiedlung kann hämatogen, lymphogen oder durch infiltratives Wachstum erfolgen. Die Lymphangitis carcinomatosa mit diffusen Verschattungen in beiden Lungenfeldern mit und ohne Hilusbeteiligung kann vor Erkennung des Primärtumors (Magen, Mammae, Pankreas, Prostata) mit zunehmender Dyspnoe in Erscheinung treten. Es dominieren solitäre und multiple Rundherde. Diagnostisches Vorgehen bei solitären Rundherden wie beim Bronchialkarzinom. Nach Ausschaltung des Primärtumors und weiterer Metastasen werden einzelne Lungenmetastasen mit deutlicher Verlängerung der Lebenserwartung reseziert. Sehr gute Ergebnisse bei osteogenen Sarkomen.

2.5.10 Semimaligne und benigne Bronchialtumoren

Bronchialadenome

Definition. Sammelbezeichnung für histologisch differente, vom Epithel ausgehende intrabronchiale Tumoren, die sich invasiv ausbreiten und metastasieren können und daher als potenziell maligne einzuordnen sind.

Klassifizierung.
Karzinoide (80–90%): Das sind von endokrinen Zellen (APUD-System) der Bronchialschleimhaut ausgehende Bronchialadenome, die am häufigsten vorkommen. Produzieren gelegentlich ACTH oder ADH mit paraneoplastischem Syndrom, nach Metastasierung (in die Leber) auch ein typisches Karzinoid-Syndrom (▶ Kap. 4.4, Abschnitt Dünndarmtumoren).

Adenozystische Tumoren (15%): Auch als Zylindrome bezeichnet. Endobronchial wachsend, meistens zentral lokalisiert, sehr gefäßreich, daher bei Biopsie stark blutend.

Mukoepidermoide Tumoren (2–3%): Die seltenste Form der Bronchialadenome, von den mukösen Drüsen ausgehend. Lokal destruktives Wachstum, selten Metastasen.

Klinik. Chronischer Husten, rezidivierende Hämoptysen, bei Obstruktion Pneumonitis und Atelektasen. Selten Cushing-Syndrom oder inadäquate ADH-Sekretion.

Diagnostik. Bronchoskopie und Biopsie, bei Rundherden histologisch nach der Resektion. Im Frühstadium kann das Röntgenbild unauffällig sein.

Therapie. In der Regel Resektion des befallenen Segmentes oder Lappens. Gelegentlich genügt eine Bronchotomie mit lokaler Exzision.

Benigne Bronchialtumoren

Definition. Gutartig wachsende Tumoren, die vom mesenchymalen Gewebe der Bronchien ausgehen.

Klassifizierung. Chondrome, Hamartome, Osteome, Fibrome, Histiozytome, Lipome, Hämangiome, Neurofibrome.

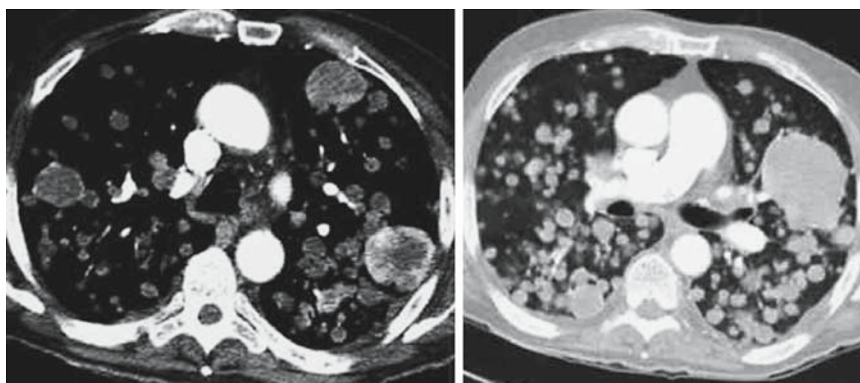


Abb. 2.28. Multiple Lungenmetastasen eines Prostatakarzinoms (Sammlung Prof. Jend)

Klinik. Die Tumoren entwickeln sich überwiegend in den zentralen Bronchien. Sie führen zu Stridor und Dyspnoe, Hustenanfällen und Blutungen. Nachweis durch Röntgenuntersuchung und Bronchoskopie mit Biopsie.

Therapie. Resektion oder endobronchiale Abtragung (Laser-Technik).

2.6 Erkrankungen der Lunge

Erkrankungen der Lunge

Pneumonien
interstitielle Lungenkrankheiten
idiopathische Lungenfibrose (UIP: usual interstitial pneumonia)
iatrogene Lungenfibrosen

- Strahlenschäden
  - Strahlenpneumonitis
  - Strahlenfibrose

medikamenteninduzierte Lungenfibrose
toxische Inhalationsschäden
exogen-allergische Alveolitis
eosinophile Pneumonien

- allergische bronchopulmonale Aspergillose
- parasitär bedingte eosinophile Pneumonie (Löffler-Syndrom)
- medikamentös induzierte eosinophile Pneumonie
- chronische eosinophile Pneumonie
- Churg-Strauss-Syndrom (allergische Angiitis und Granulomatose

Goodpasture-Syndrom
Pneumokoniosen

- Silikose
- Anthrakosilikose
- Asbestose
- andere Silikatosen
- Berylliose

Sarkoidose
Tuberkulose

- Lungentuberkulose
- extrapulmonale Tuberkulose
- Miliartuberkulose

2.6.1 Pneumonien

Definition. Durch akute Infektion verursachte Entzündung im Lungenparenchym, dem Abschnitt distal der terminalen Bronchiolen, der respiratorische Bronchiolen, Alveolargänge und Alveolen umfasst. Man kann primäre Pneumonien, die gesunde Personen befallen, von sekundären unterscheiden, die bei Patienten mit vorgeschädigter Lunge oder einer anderen Krankheit als Komplikation auftreten.

Ätiologie und Pathogenese.
Pneumonien variieren im Schweregrad von einer leichten Erkrankung bei jungen Erwachsenen bis zur lebensbedrohlichen Affektion bei immunsupprimierten Patienten. In den unteren Respirationstrakt gelangt das infektiöse Agens durch Inhalation aerolisierten Materials, Aspiration aus dem oropharyngealen Bereich, seltener auf hämatogenem Weg.

Die **Entstehungsbedingungen** für eine **akute Pneumonie** können sein:

- ein Defekt der Defensivmechanismen
- ein besonders virulenter Erreger
- Inhalation oder Aspiration eines massiven Erreger-Inokulums.

Störungen der Defensivmechanismen: Zu den Abwehreinrichtungen, die ein Mikroorganismus überwinden muss, um eine Infektion der unteren Lungenabschnitte in Gang zu setzen, gehören der für Partikel über 10 µm sehr effektive Nasenfilter (Haare, Zilien, Schleim, Niesreflex), der Glottisschließ- und Hustenreflex und der mukoziliare Apparat des Bronchialbaumes. Gegen Mikroorganismen, die in die normalerweise sterilen unteren Lungenbezirke eingedrungen sind, wird das angeborene Immunsystem aktiv (► Kap. 8). Seine Komponenten sind Makrophagen (90%) und Lymphozyten (10%, überwiegend T-Zellen) im Alveolarraum, die Barriere des gut abgedichteten, bakterizide Substanzen bildenden respiratorischen Epithels und das subepitheliale Bindegewebe mit Neutrophilen, Lymphozyten und Gewebsmakrophagen als Abwehrzellen. Es wird unterstützt vom adaptiven Immunsystem, das Plasmazellen bereitstellt, die erregerspezifische Immunglobuline (IgA, IgG) sezernieren.

Eine **Disposition zur Pneumonie** resultiert daher bei folgenden Zuständen:

- **Bewusstseinsstörungen:** Alkoholrausch, Hirntraumen, zerebrale Anfälle oder Insulte, Schlafmittelvergiftungen, Narkosen (Aspiration bei gestörtem Husten- und Glottisreflex).
- **Thorakale Affektionen:** Schmerzzustände nach Brustkorboperationen, schwere Kyphoskoliose, obstruktive Lungenkrankheiten, neuromuskuläre Atemstörungen, Intubation (Störung des Abhustens bzw. Wegfall des Nasenfilters).
- **Funktionsstörungen des mukoziliaren Apparates:** Rauchen, Luftverunreinigungen, toxische Gase, chronische Bronchitis, Pertussis, Kartagener-Syndrom, Intubation, Alkoholismus.
- **Respiratorische Virusinfekte:** Durch Desquamation und Schädigung des respiratorischen Epithels.
- **Atelektasen:** Bronchialverschluss durch Tumor oder Fremdkörper, Narkose, Trauma (Sekretretention).
- **Flüssigkeitsansammlung in den Alveolen:** Linksinsuffizienz, Lungenödem, Verlegung des Lymphabflusses durch Tumoren.

- **Störungen der Phagozytose:** Neutropenie, Influenza, Asplenie, Schädigung der Alveolarmakrophagen durch Rauchen, Hypoxie, Hunger, Anämie.
- **Affektionen des Immunsystems:** Immunsuppressive Therapie, Glukokortikoide, kongenitale und erworbene Agammaglobulinämie, AIDS, Komplementmangel, Sichelzellanämie, Myelom, hohes Alter, Diabetes mellitus.

Pneumonieerreger: Viele gehören dauernd oder zeitweise zur normalen oropharyngealen Flora und bleiben unschädlich, solange keine Aspiration und Haftung in den unteren Lungenabschnitten erfolgt. Andere werden von außen durch Inhalation aufgenommen und werden bei hoher Virulenz oder ungenügender Abwehr pathogen.

- **Erreger ambulant erworbener Pneumonien:** Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Haemophilus influenzae, Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci, Legionella pneumophila, orale Anaerobier, Moraxella catarrhalis, Staphylococcus aureus, Nocardia, Viren (Influenza-, Zytomegalie-, Respiratory-Syncytial-, Masern-, Varizellen-Zoster- und Hanta-Viren), Pilze (Histoplasma, Coccidioides, Blastomyces), Mycobacterium tuberculosis.
- **Erreger im Hospital erworbener (nosokomialer) Pneumonien:** Aerobe gramnegative Bakterien (Klebsiella pneumoniae, der Erreger der Friedländerpneumonie, E. coli, Citrobacter u.a.), Pseudomonas aeruginosa, Staphylokoccus aureus, orale Anaerobier.
- **Erreger HIV-assoziierter Pneumonien:** Pneumocystis carinii, M. tuberculosis, H. influenzae.

Pathologie. Nach Lokalisation und Ausdehnung unterscheidet man Lobärpneumonien, die alle Alveolen eines Lungenlappens befallen und Bronchopneumonien, die in der Nachbarschaft von Bronchien lokalisiert sind, aber konfluieren können. Durch entzündliches Exsudat fallen die entzündeten Alveolen für den Gasaustausch aus. Es kann zu Einschmelzungen und Abszedierungen kommen. Bei einigen Viruspneumonien ist vorwiegend das Interstitium betroffen. Die pathologisch-anatomische Klassifizierung ist klinisch von geringer Relevanz, da sie keinen Rückschluss auf die Ätiologie zulässt.

Epidemiologie. Pneumonien nehmen in der Todesursachenstatistik den 6. Rang ein und verursachen von allen Infektionskrankheiten die meisten Todesfälle. Da keine Meldepflicht besteht, ist die Prävalenz nicht genau bekannt. Risikofaktoren sind Rauchen, Alkoholismus, chronische obstruktive Lungenkrankheit, Hypertonie und Diabetes mellitus. Besonders hoch sind Morbidität und Mortalität der nosokomialen Pneumonie auf Intensivstationen.

Klinik. In der Regel starkes Krankheitsgefühl und große Körperschwäche. Die unterschiedliche Ausprägung der folgenden Hauptsymptome erlaubt differenzialdiagnostische Schlüsse:

Prodromi: Vorausgehender Infekt der oberen Luftwege bei Pneumokokkenpneumonie und anderen bakteriellen Pneumonien. Bei Mykoplasmen- und Viruspneumonien treten Symptome des oberen Respirationstraktes und Pneumonie gleichzeitig auf.

Fieber: Plötzlicher Temperaturanstieg mit Schüttelfrost bei Pneumokokkenpneumonie und anderen grampositiven Pneumonien, ohne Schüttelfrost bei den übrigen Erregern. Bei alten und hinfälligen Patienten kann Fieber fehlen.

Husten: Meistens von großer Heftigkeit, oft mit retrosternalem Schmerz einhergehend. Kurze Dauer des Hustens spricht für bakterielle, virale oder Mykoplasmenpneumonie, Husten von mehrwöchiger Dauer für chronische Bronchitis mit Superinfektion, Pilzpneumonie oder Tuberkulose.

Auswurf: Eitrig, bei starkem Husten (infolge Ruptur kleiner Gefäße des Tracheobronchialbaums) oft blutig tingiert. Bei Pneumokokkenpneumonie zuerst grün-gelblich, im Lysestadium rostbraun (Erythrozytenaustritt in die Alveolen). Hämorrhagisch bei Staphylokokken- und Streptokokkenpneumonie und Tuberkulose (wegen nekrotisierender Wirkung der Erreger auf das Lungengewebe). Unproduktiver Husten bei Legionellen-, Mykoplasmen- und Grippepneumonie. Hier eitriges Sputum erst durch bakterielle Sekundärinfektion. Fötides Sputum bei Anaerobierinfektionen und Bronchiektasen.

Pleuritischer Brustschmerz: Mit atemabhängiger Intensitätszunahme bei Begleitpleuritis bakterieller Pneumonien häufig, seltener bei Mykoplasmen- und Virusinfektionen. Abdominalschmerz bei Reizung der Pleura diaphragmatica.

Dyspnoe: Abhängig vom Ausmaß des Lungenbefalls, besonders ausgeprägt bei lobärer Pneumokokkenpneumonie.

Weitere Symptome: Übelkeit, Erbrechen, Kopf- und Gliederschmerzen, Verwirrtheit, Benommenheit.

Diagnostik.
Körperlicher Untersuchungsbefund: Die meisten Patienten machen einen schwerkranken Gesamteindruck und sind bettlägerig. Dem Fieber entsprechende Tachykardie, bei Kreislaufschwäche Hypotonie und Blässe. Tachypnoe, in schweren Fällen Nasenflügelatmen und Zyanose. Über den betroffenen Lungenabschnitten fein- bis mittelblasige klingende Rasselgeräusche, bei konfluierenden Prozessen Bronchialatmen, Bronchophonie, verstärkter Stimmfremitus und gedämpfter Klopfschall. Die erkrankte Seite kann bei der Atmung nachschleppen. Bei Pleuritis in- und exspiratorische Reibegeräusche, bei Pleuraerguss bzw. Empyem Dämpfung des Klopfschalls, Abschwächung bis Aufhebung des Atemgeräusches und des Stimmfremitus. Bei manchen Patienten, insbesondere bei Mykoplasmen- und Viruspneumonie, trotz ausgedehnter Veränderungen im Röntgenbild keine abnormen Befunde der physikalischen Untersuchung. Bei hämatogen entstandenen Pneumonien kann der Sitz der primären Infektion erkennbar sein (Gastrointestinaltrakt, Urogenitaltrakt etc.). Von einer Pneumonie ausgehende Bakteriämien können zu septischen Meningitiden, Arthritiden und pustulösen Hautveränderungen führen.



Abb. 2.29. 48-jähriger Patient mit Lobärpneumonie im rechten Oberlappen. In der Sputumanalyse Nachweis von Pneumokokken

Röntgendiagnostik: Thoraxaufnahmen in zwei Ebenen sind die wichtigste Maßnahme zur Sicherung der Diagnose. Auf den Röntgenbildern können 3 Formen der Pneumonie unterschieden werden:

- **Alveoläre Pneumonie (Lobärpneumonie):** Kompakte Verdichtungen, die meistens einen ganzen Lappen einnehmen und die Bronchien freilassen (Luftbronchogramm). Beginn der entzündlichen Exsudation in ein oder zwei peripheren Foci; von dort Ausbreitung des Exsudats über die interalveolären Kohn-Poren auf alle Alveolen eines Lappens. Typisch für Pneumokokken und Klebsiellenpneumonie (Abb. 2.29 und 2.30).
- **Bronchopneumonie:** Multiple herdförmige Verdichtungen, die von peribronchialen Infiltraten ausgehen und wegen des primären Befalls der Bronchien segmental begrenzt bleiben und oftmals zur Atelektase führen. Häufigstes Bild bei Staphylokokkenpneumonie (Abb. 2.31), Hämophilus-influenzae-Pneumonie, gramnegativen Pneumonien, und sekundärer Pneumonie bei chronischer obstruktiver Bronchitis.
- **Interstitielle Pneumonie:** Diffuse feinfleckige (noduläre), netzartige (retikuläre) oder peribronchiale (»Doppelgleisschatten«) Verdichtungen. Sie Entstehen durch ein Ödem und zelluläre Infiltration des Interstitium und können zu kleineren segmental begrenzten Herden konfluieren, an deren Peripherie die netzförmige Zeichnung noch sichtbar ist. Kommen bei Mykoplasma- und Viruspneumonien vor.

Laboruntersuchungen:

- **Erregernachweis:** Mit Ausnahme der Aspirationspneumonie haben ambulant und im Hospital erworbene Pneumonien nur einen Erreger. Keime die zusätzlich gefunden werden, kolonisieren die Atemwege ohne pathogen zu sein.

  Methoden: Sputumuntersuchung: Mikroskopie mit Gramfärbung, Sputumkultur. In schweren Fällen (Immunschwäche) Erregernachweis nur zuverlässig im Abstrich mit Bürstenkatheter oder bronchoalveoläre Lavage, bei speziellen Erregern mittels PCR. Definitiv im Lungenaspirat, das durch transbronchiale oder transthorakale Biopsie zu gewinnen ist. Pleurapunktate sind kulturell und zytologisch zu untersuchen. **Blutkultur** zur Erfassung einer Bakteriämie. **Serologie:** Antikörpernachweis gegen spezifische Erreger (Mykoplasmen, Chlamydien, Legionellen, Coxiellen, Viren).
- **Sonstige Laboruntersuchungen:** Die **Blutgasanalyse** ergibt gewöhnlich eine Hypoxie (Rechts-Links-Shunt des Blutes durch Perfusion der nicht ventilierten pneumonischen Be-

Abb. 2.30. 48-jährige Frau mit Mittellappenpneumonie

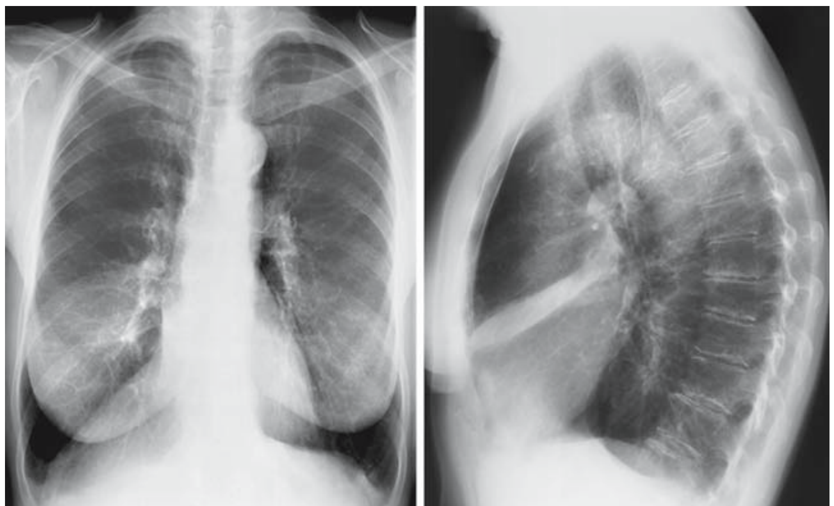




Abb. 2.31. Abszedierende Staphylokokkenpneumonie bei einem 50-jährigen Mann

zirke) mit Hypokapnie und respiratorischer Alkalose. Hyperkapnie und Azidose nur bei respiratorischer Insuffizienz. **Differenzialblutbild:** Starke Leukozytose mit Linksverschiebung (15.000–25.000/mm^3) bei den grampositiven Pneumonien, bei Mykoplasmapneumonie selten bis 56.000 mm^3. Bei schwerster Pneumokokkenpneumonie auch Leukopenie. Weniger hohe Leukozytose bei gramnegativen und Pilzpneumonien. Normale Leukozytenzahl bei Psittakose, Q-Fieber und Grippepneumonie. Bei der Grippe weisen Leukozytosen über 15.000/mm^3 auf bakterielle Sekundärinfektion hin. **Entzündungsparameter:** Blutsenkung, CRP, Serumelektrophorese (α_2-Globuline), Immunglobulinbestimmung.

Differenzialdiagnose. Abzugrenzen sind Pneumonien gegen folgende Lungenkrankheiten:

- **Tuberkulose:** Subakuter oder chronischer Verlauf, Lokalisation und Struktur der Lungenherde im Röntgenbild, Erregernachweis im Sputum, Tuberculinreaktion.
- **Bronchialkarzinom:** Bei endobronchialem Wachstum kommen Retentionspneumonien vor, die sich auch lösen können. Nachweis durch Bronchoskopie und Computertomogramm.
- **Fremdkörper:** Können zu Retentionspneumonien und Atelektasen führen. Nachweis durch Bronchoskopie.
- **Lungenembolie:** Abgrenzbar durch klinisches Bild (primäre Dyspnoe, kein oder spätes Fieber), Nachweis der Emboliequelle und durch Lungenszintigraphie oder thorakales CT.
- **Interstitielle Lungenkrankheiten:** Können Husten, Fieber und Pleuraschmerz hervorrufen. Gekennzeichnet durch chronischen Verlauf, meistens ohne Fieber mit zunehmender Beeinträchtigung des Gasaustausches (Dyspnoe), disseminiertem Befall beider Lungen und Fehlen eines Erregers.

Therapie.
Allgemeine Maßnahmen: In mittelschweren und schweren Fällen Krankenhauseinweisung. Bettruhe bis zur Entfieberung, bei älteren immobilen Patienten unter Embolieprophylaxe (Low-Dose-Heparin mit 2×5000 IE s.c./Tag). Luftanfeuchtung, ausreichende Flüssigkeitszufuhr. Antitussiva bei unproduktivem Husten, Analgetika gegen Pleuraschmerz. Atemphysikalische Behandlung (Lagerung, Klopfmassagen). Kreislauf- bzw. Schockbehandlung bei septischem Verlauf. Sauerstoffinhalation bei deutlicher Hypoxie. Frühzeitige Beatmung bei fortschreitender respiratorischer Insuffizienz.

Antibiotikatherapie der ambulant erworbenen Pneumonie:

> **Die Antibiotikatherapie ist innerhalb von 8 Stunden zu beginnen und erfolgt auf empirischer Basis mit einem Antibiotikum, das die gewöhnlich vorkommenden Erreger abdeckt: S. pneumoniae, H. influenzae, M. catarrhalis, L. pneumophilia, M. pneumoniae, C. pneumoniae. An erster Stelle sind Moxifloxacin (1×400 mg p.o./Tag) und Levofloxacin (1×500 mg i.v./Tag, später p.o.) zu empfehlen. Resistenzen gegen Levofloxacin sind nicht bekannt und kaum zu befürchten, wenige Nebenwirkungen.**

Gut wirksam ist auch Doxycyclin (100–200 mg i.v, alle 12 Stunden, später 2×100 mg p.o.) für 14 Tage. Doxycyclin ist sehr preisgünstig, hat aber mehr Nebenwirkungen.

Noch üblich ist die orale 8-tägige Behandlung mit β-Lactam, das in höherer Dosierung auch gegen resistente Pneumokokken wirksam ist: Amoxicillin (3×1 g/Tag), Amoxicillin plus Clavulansäure (3×875 mg/Tag) oder Ampicillin plus Sulbactam (3×750 mg/Tag). Alternativ Procain-Penicillin 2×1.200.000 IE i.m./Tag. Nachteile: Begünstigen Entwicklung hochresistenter Pneumokokkenstämme, relativ häufig allergische Reaktionen. Makrolide können zur Erstbehandlung eingesetzt werden, doch sind 8,8% der Stämme von S. pneumoniae gegen diese Gruppe resistent.

Antibiotikatherapie der nosokomialen Pneumonie: Definitionsgemäß gelten als nosokomial nur Pneumonien, die nach 7 Tagen oder später im Hospital auftreten. Die Diagnose basiert auf dem klinischen Befund und dem Röntgenbild der Lunge.

> **Die Therapie muss sofort beginnen, noch vor Eingang des bakteriologischen Befundes.**

Abzudecken sind die typischen Erreger (Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter spp., E. coli) und die atypischen (Serratia, Acinetobacter spp., Legionella).

- **Empirische Monotherapie (Dauer 2 Wochen):**
  Cefepim: 2 g i.v. alle 12 Stunden oder

Meropenem: 1 g i.v. alle 8 Stunden oder
Piperacillin: 4 g i.v. alle 8 Stunden
weniger günstige Alternativen:
- Ceftazidim: 2 g alle 8 Stunden
- Ciprofloxacin: 400 mg i.v. alle 12 Stunden (erzeugt Resistenz gegen Pneumokokken)

- **Optimale Kombinationstherapie für nachgewiesene P. aeroginosa (Dauer 2 Wochen):**
  Cefepim plus Levofloxacin (500 mg i.v.) oder plus Piperacillin oder plus Amikacin.
  Alternativ: Meropenem plus Levofloxacin oder plus Piperacillin oder plus Amikacin.

Antibiotika-Therapie der Pilzpneumonien: Die Pilzinfektionen mit Lungenbeteiligung sind im ▶ Kap. 10.4 beschrieben. Zum Einsatz kommen Amphotericin B intravenös und die oral anwendbaren Präparate Intraconazol und Fluconacol.

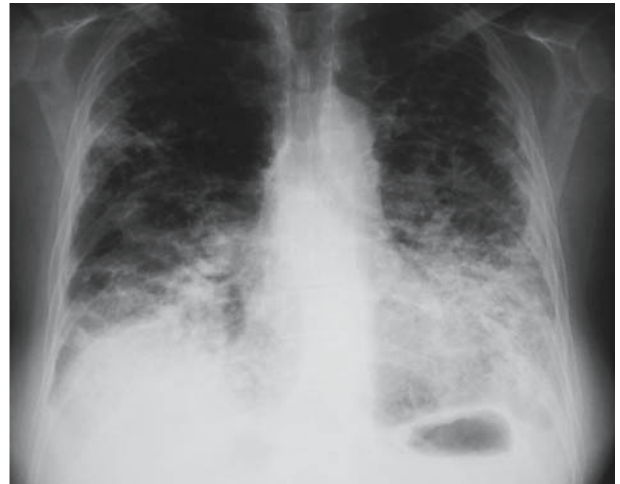


Abb. 2.32. Röntgenbild eines Patienten mit gesicherter idiopathischer Lungenfibrose (UIP)

2.6.2 Interstitielle Lungenkrankheiten

Es handelt sich um eine große Gruppe von nichtneoplastischen und nichtinfektiösen Erkrankungen, die das Lungenparenchym befallen: Alveolen, Alveolarepithel, Kapillarendothel, den Raum zwischen diesen Strukturen sowie das perivaskuläre und lymphatische Gewebe. Mehr als 200 verschiedene Krankheitszustände mit diffuser parenchymatöser Lungenbeteiligung sind bekannt. Man hat eine Unterteilung in 2 große Gruppen vorgenommen:
- Erkrankungen mit Alveolitis, interstitieller Entzündung und Fibrose und
- Erkrankungen mit Granulombildung.

In jeder dieser beiden Gruppen wird zwischen den Krankheiten mit bekannter und denen mit unbekannter Ursache unterschieden (Tab. 2.8). Die aufgeführten heterogenen Krankheiten haben ähnliche klinische, röntgenologische und pathophysiologische Manifestationen.

2.6.3 Idiopathische Lungenfibrose (UIP: usual interstitial pneumonia)

Ätiologie und Pathogenese. Häufigste Form der idiopathischen interstitiellen Pneumonien. Männer und Frauen erkranken gleich häufig, überwiegend im mittleren Lebensalter. Die Ursache ist ungeklärt, doch gibt es ein identisches Krankheitsbild auf genetischer Basis, die familiäre pulmonale Fibrose, die einen autosomal-dominanten Erbgang mit variabler Expressivität aufweist. Der initiale Entzündungsprozess im Bereich der Alveolen und des Interstitiums wird durch Immunkomplexe mit nicht identifizierter Antigenkomponente in Gang gesetzt. Er führt zur Stimulation der Fibroblasten und der glatten Muskelzellen im Interstitium, zur Bildung bindegewebiger Matrix und schließlich zur Fibrose mit Untergang der Alveolen, Kapillaren und kleinsten Blutgefäße.

Eine **akute Verlaufsform** mit Exitus innerhalb 1–6 Monaten wird als **Hamman-Rich-Syndrom** bezeichnet. Sie geht mit einer organisierenden diffusen Alveolarschädigung einher, die histologisch dem ARDS (adult respiratory distress syndrome) entspricht.

Klinik. Gewöhnlich schleichender Beginn der Symptome mit trockenem Husten und zunehmender Belastungsdyspnoe. Inspiratorische feinblasige Rasselgeräusche über den Unterfeldern dorsal. Herabsetzung der Vitalkapazität und der Compliance ohne Erhöhung des bronchialen Strömungswiderstandes. Hypoxie in Ruhe, bei Ergometerbelastung weiteres Absinken von pO_2. Im Finalstadium dekompensiertes Cor pulmonale und respiratorische Insuffizienz.

Diagnostik. Ausschluss bekannter Grundkrankheiten, die zur Lungenfibrose führen können.

Im **Röntgenbild** manchmal ausgedehnte bilaterale Verschattungen (Abb. 2.32), häufiger feines oder grobes retikuläres Netzmuster, im **CT** verstärkte diffuse retikuläre Zeichnung, oft Areale mit Milchglastrübung, Wabenmuster und Traktionsbronchiektasen (Abb. 2.33).

Weiteres diagnostisches Programm:

Videoassistierte Thorakoskopie: Zur Sicherung der Diagnose unentbehrlich. **Histologischer Befund:** Proliferation der Fibroblasten und glatten Muskelzellen im Interstitium mit fibrotischer Verdickung der Alveolenwände, auch intraalveoläre Fibrose. Daneben entzündliche Ansammlungen von Makrophagen und Neutrophilen mit eingestreuten Lymphozyten und

Tabelle 2.8. Ursachen von interstitiellen Lungenkrankheiten

Gruppe der interstitiellen Lungenkrankheit	Bekannte Ursachen	Unbekannte Ursachen
Gewebereaktion: Alveolitis, interstitielle Entzündung, Fibrose	Asbestose Rauch, Gase Pharmaka (Amiodaron, Zytostatika, Gold) ionisierende Strahlen Aspirationspneumonie Residuen eines akuten respiratorischen Distress-Syndroms (ARDS)	**idiopathische interstitielle Pneumonien:** – idiopathische Lungenfibrose (usual interstitial pneumonia: UIP) – desquamative interstitielle Pneumonie – respiratorische Bronchiolitis bei interstitieller Lungenkrankheit – akute interstitielle Pneumonie (diffuse alveoläre Schädigung) – kryptogene organisierende Pneumonie (Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie) – unspezifische interstitielle Pneumonie **Kollagenkrankheiten:** – systemischer Lupus erythematodes – rheumatoide Arthritis – Spondylitis – Sklerodermie – Sjögren-Syndrom – Polymyositis – Dermatomyositis **pulmonale hämorrhagische Syndrome:** – Goodpasture-Syndrom – idiopathische Hämosiderose – isolierte pulmonale Kapillaritis – pulmonale alveoläre Proteinose **infiltrative lymphozytäre Erkrankungen:** – infiltrative Pneumonitiden bei Kollagenkrankheiten – eosinophile Pneumonien – Lymphangiomyomatose – Amyloidose **Erbkrankheiten:** – tuberöse Sklerose – Neurofibromatose – Niemann-Pick-Krankheit – Hermansky-Pudlak-Syndrom **gastrointestinale oder Leberkrankheiten:** – Morbus Crohn – Colitis ulcerosa – biliäre Zirrhose – chronische aktive Hepatitis Graft- versus Host-Krankheit nach Organ- oder Knochenmarktransplantationen
Gewebereaktion: Granulombildung	Hypersensitivitätspneumonitis (organische Stäube) anorganische Stäube: Beryllium, Silikate	Sarkoidose eosinophile Granulome (Langerhans-Zell-Granulomatose) **granulomatöse Vaskulitiden:** – Wegener-Granulomatose – allergische Granulomatose – Churg-Strauss-Syndrom – bronchozentrische Granulomatose – lymphomatoide Granulomatose

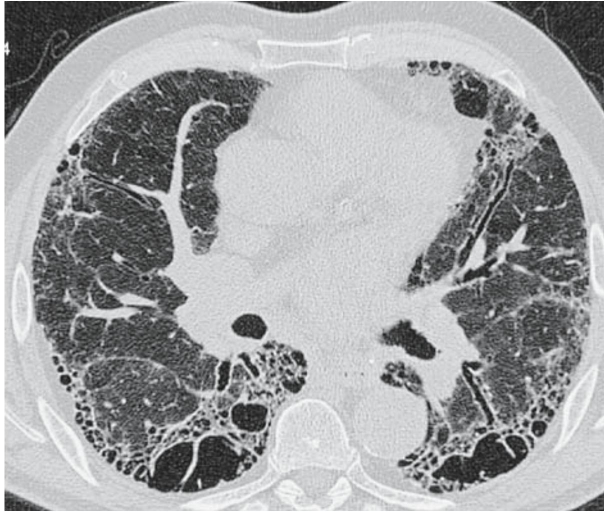


Abb. 2.33. 72-jähriger Mann mit einer sich langsam entwickelten Dyspnoe. Typisches CT-Bild mit »honey combing«, Traktionsbronchiektasen und »ground glass pattern« einer UIP

Eosinophilen. Immunhistologischer Immunkomplexnachweis. Abgrenzung eines Goodpasture-Syndroms und einer überwiegenden Vaskulitis sind möglich. Neutrophile und Makrophagen sind ein Indikator für die entzündliche Aktivität. Mit der transbronchialen Lungenbiopsie ist die diagnostische Ausbeute geringer.

Bronchoalveoläre Lavage: Ergibt eine erhöhte Zellzahl mit Dominanz der Makrophagen und Vermehrung der Neutrophilen bei normaler Lymphozytenzahl. Abgrenzung gegen allergische Alveolitis und Sarkoidose, die eine Vermehrung der Lymphozyten aufweisen.

Therapie und Verlauf. Langzeitbehandlung mit Glukokortikoiden. Die neutrophile Entzündungskomponente bessert sich durch Kombination mit Azathioprin oder Cyclophosphamid (Kontrolle durch Lavage). Als antifibrotische Mittel werden Colchicin und Interferon-γ-1b versucht. Bei progredienter Verschlechterung der Lungenfunktion ist eine Lungentransplantation indiziert. Ohne Transplantation sterben die meisten Patienten 4–5 Jahre nach Beginn der klinischen Symptome.

2.6.4 Iatrogene Lungenfibrosen

Strahlenschäden

Die Lunge gehört zu den langsam proliferierenden Geweben und reagiert auf ionisierende Strahlen mit Verzögerung. **Toleranzdosen:** 10 Gy als Einmalbestrahlung, 25 Gy in 2 Gy-Einzelfraktionen. Läsionen bei Überdosierung bzw. erhöhter Strahlenempfindlichkeit.

Strahlenpneumonitis

Sie kann nach 2–6 Monaten auftreten. **Symptome** sind **trockener Husten, Dyspnoe, Fieber.** Im **Röntgenbild Lungenverdichtungen,** die über das Bestrahlungsfeld hinausgehen können. Es besteht eine **akute Alveolitis** mit Ödem der Alveolarwand und Desquamation des Alveolarepithels. In schweren Fällen tödlicher Ausgang. **Therapie: Glukokortikoide.**

Strahlenfibrose

Tritt nach 6 Monaten bis zu einigen Jahren unabhängig von der Schwere der initialen Pneumonitis auf. Der **Beginn** ist **schleichend** mit **Husten** und **Dyspnoe.** Im **Röntgenbild** beginnen die **Verdichtungen** am Hilus und breiten sich von dort zur Peripherie aus. **Pleuraverdickung** und **Schrumpfungstendenz** mit Verziehung des Mediastinums. Auf das Bestrahlungsfeld begrenzt. Restriktive Ventilationsstörung. Steroide verhindern nicht das Fortschreiten der Fibrose. Im Verlauf partielle Remissionen möglich.

> **Vermeidbar durch richtig dosierte fraktionierte Bestrahlung.**

Medikamenteninduzierte Lungenfibrose

Kommt bei Langzeitbehandlung mit Zytostatika (Busulfan und Bleomycin), Phenytoin, Amiodaron (Abb. 2.34), Nitrofurantoin u.a. vor.



Abb. 2.34. Fibrose durch Amiodaron nach langdauernder Einnahme des Medikaments (Sammlung Prof. Jend)

2.6.5 Toxische Inhalationsschäden

Luftverschmutzung (Smog)

Die allgemeine Luftverschmutzung durch Industrie-, Heizungs- und Autoabgase erreicht in Verbindung mit Nebel bei Störung des vertikalen Luftaustausches infolge bodennaher Kaltluft, also vor allem im Winter, einen gefährlichen Grad. Man spricht dann von Smog (aus smoke = Rauch und fog = Nebel).

Smog ist ein luftkolloidales System mit den toxischen Substanzen SO_2, H_2SO_4, O_3, CO und CO_2. Toxizitätsparameter ist der SO_2-Gehalt.

Gefährdet sind vor allem alte Menschen, Kleinkinder und Personen mit chronischen Herz- und Lungenkrankheiten. Es scheint durch das saure Inhalat vor allem zu obstruktiven Ventilationsstörungen zu kommen. 1952 bewirkte in London eine 14-tägige Smog-Phase einen Anstieg der Mortalität um 4000 über den Erwartungswert. **Öffentliche Maßnahmen bei Smoggefahr:** Beschränktes Heizen, Fahrverbot für PKW. **Persönlicher Schutz für Gefährdete:** In geschlossenen Räumen bleiben, Einsatz von Luftreinigern bzw. Klimaanlagen. In Notfällen Klinikeinweisung.

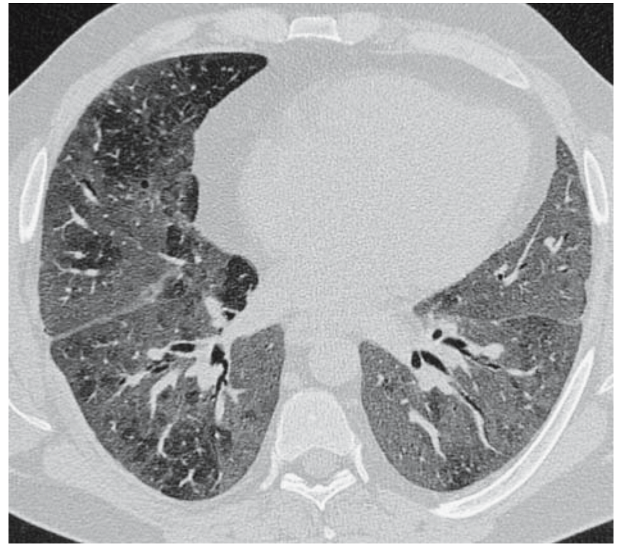


Abb. 2.35. 42-jähriger Mann mit akuter Dyspnoe nach massiver Rauchgasinhalation. Unter inhalativem Kortikoid gute Rückbildung in 10 Tagen

Rauchgasvergiftung

Fordert bei Bränden unter Feuerwehrleuten und vom Brand betroffenen Personen mehr Todesopfer als die Hitzeeinwirkung. Das Rauchgas enthält durch Kunststoffverbrennung **Zyanidverbindungen** und **Salzsäure,** daneben als schleimhautreizende Substanzen Schwefeldioxyd, Säuren, Akrolein und Formaldehyd. Durch Oxidation von Luftstickstoff entstehen **giftige Nitrosegase,** als Endprodukte der Verbrennung CO und CO_2.

Klinik. In schweren Fällen tödliches Lungenödem nach wenigen Stunden. Ansonsten Luftnot, Husten, Reizung der oberen Luftwege, Hypoxie durch Kohlenmonoxyd, evtl. Zyanidvergiftung.

Diagnostik. Im Röntgenbild und CT bei 30% der massiv Rauchgasvergifteten diffuse weiche Verdichtungen durch Flüssigkeitsansammlung, die sich nach Überleben der akuten Intoxikationsphase vollständig zurückbilden (Abb. 2.35).

Weitere chemische Gasvergiftungen

Ammoniakvergiftung

Durch Ausströmen von Ammoniak aus Kühlanlagen und Transportbehältern. Auf den Schleimhäuten entsteht aus NH_3 mit Wasser das stark alkalische NH_4OH. Reizerscheinungen an Bindehäuten und oberen Luftwegen. Bei starker Inhalation Alveolenschädigung mit Lungenödem.

Vergiftung mit Halogenen (Chlor, Brom, Fluor)

Vergiftungen mit Halogenen kommen in chemischen Fabriken bei der Herstellung von Gummi, Kunststoffen, Desinfizienzien und Treibstoffen vor sowie beim Bleichen von Papier und Textilien. Symptome sind starke Irritation der oberen Luftwege mit **Husten, Auswurf, Atemnot** und **Erbrechen.** Bei massiver Inhalation entwickelt sich ein **Lungenödem.** Die Vitalkapazität bleibt 1–2 Jahre danach herabgesetzt.

Phosgenvergiftung

Carbonylchlorid ($COCl_2$) war ein Kampfgas im ersten Weltkrieg. Substanz wird noch in der Farbstoff- und Pharmaindustrie verwendet. Toxische Wirkung durch Freisetzung der Karbonylgruppe. Leichter Geruch nach faulem Heu.

! Keine Frühsymptome! Erst nach 3 Stunden treten Atemnot und Zyanose auf sowie ein Lungenödem mit starkem blutigem Auswurf, das zur Exsikkose führt. In schweren Fällen Tod innerhalb 24 Stunden.

Folgen einer Phosgenvergiftung sind häufig sekundäre bakterielle Pneumonien.

Vergiftung mit nitrosen Gasen (NO)

Kommen in der Düngemittelindustrie (Nitrierungsprozesse), in Bergwerksstollen (Entstehung bei Sprengungen) und in frisch gefüllten Getreidesilos (Silofüllerkrankheit), aber auch bei Großbränden (Oxydation von Luftstickstoff) vor. Eine besondere Gefahr geht von niedrigen Gaskonzentrationen aus, weil sie wegen schwachen Geruchs kaum wahrgenommen werden. Konzentrierte nitrose Gase riechen stechend und sehen braun-rot aus. Im Wasser entstehen HNO_2 und HNO_3, die zu Ätznekrosen der Bronchialschleimhaut und der Alveolen führen. Husten und Dyspnoe nach 4- bis 12-stündiger Latenzzeit, in schweren Fällen

Lungenödem. Als Folge der akuten Intoxikation kann sich nach 2–6 Wochen eine obliterierende Bronchiolitis entwickeln.

2.6.6 Exogen-allergische Alveolitis

Definition. Durch inhalierte Allergene induzierte entzündliche Immunreaktion des Lungenparenchyms (Alveolenwand mit Kapillaren, Interstitium, terminale Atemwege), die 3 Stadien durchlaufen kann: Alveolitis, granulomatöse Entzündung, Fibrose. Im Respirationstrakt lassen sich somit 3 Zonen mit ihren eigenen allergischen Manifestationen unterscheiden:

- Nase (allergische Rhinitis)
- Bronchien (allergisches Asthma)
- Alveolarraum (allergische Alveolitis).

Ätiologie. Für die meisten der zur Alveolitis führenden Allergene ist eine berufliche Exposition gegeben. Es handelt sich um Stäube und Dämpfe mit antigenhaltigem Material wie Tierproteinen, Schimmelpilzen, thermophilen Aktinomyzeten, Amöben und Chemikalien. Viele dieser Stoffe können bei atopischen Individuen auch zum Bronchialasthma führen. Um in die Alveolen zu gelangen, darf die Partikelgröße 5 µm nicht überschreiten. Auch für die Alveolitis scheint eine Disposition gegeben zu sein, da nicht alle Exponierten erkranken.

Eine Auswahl von exogen-allergischen Alveolitiden ist in Tab. 2.9 zusammengestellt.

Pathogenese. Die im angelsächsischen Schrifttum auch als »hypersensivity pneumonitis« bezeichneten Läsionen entstehen durch Immunreaktionen vom Typ III (Bildung von Immunkomplexen aus zirkulierenden Antikörpern der Klasse IgG und dem Antigen unter Fixierung und Aktivierung von Komplement) und Typ IV (zellvermittelte Reaktionen vom verzögerten Typ, induziert durch antigenspezifische T-Lymphozyten). Darüber hinaus scheint eine direkte Komplementaktivierung auf dem alternativen Weg durch das verursachende Antigen vorzukommen. Im Gegensatz zum allergischen Asthma bronchiale mit Immunreaktionen vom Typ I sind IgE und Mastzellen nicht beteiligt. Auch eine Bluteosinophilie tritt nicht auf. Nur bei der bronchopulmonalen Aspergillose bestehen Bronchialasthma und Alveolitis nebeneinander.

Die immunpathologischen Abläufe bei der allergischen Alveolitis werden wie folgt interpretiert:

Alveolitis: Bildung von Immunkomplexen im Antigenüberschuss → Aktivierung von Komplement → Gewebsschädigung → Eindringen von T-Lymphozyten in die Alveolen, Reaktion mit dem Antigen, Freisetzung von Zytokinen und Mediatoren der Entzündung aus den T-Lymphozyten.

Granulombildung: Aktivierung der Alveolarmakrophagen durch T_2-Helferzellen. Proliferation der Makrophagen unter Bildung von Epitheloid- und Riesenzellen.

Fibrose: Nach Stimulation der Fibroblasten im Interstitium durch 3 – von aktivierten Makrophagen gebildete – Proteine, die dabei zusammenwirken:

- PDGF (platelet-derived-growth factor, auch in Thrombozyten enthalten)
- Fibronektin (zugleich chemotaktisch für Mesenchymzellen, heftet sich an die bindegewebige Matrix)
- Wachstumsfaktor der Alveolarmakrophagen (alveolar macrophage-derived growth factor).

Klinik. Das klinische Bild variiert in Abhängigkeit von der Häufigkeit und Intensität der Exposition mit dem verursachenden Agens, wahrscheinlich auch mit Unterschieden in der individuellen Reaktionsweise. Drei Verlaufsformen sind zu beobachten: Akute Form: Beginn 4–8 Stunden nach gewöhnlich massiver Exposition (Staubwolke) mit trockenem Husten, Brustenge, Atemnot, Mattigkeit, Frösteln und Temperaturanstieg auf 38–40 °C. Rückbildung dieser Symptome nach einigen Stunden oder 1–2 Tagen. Während der Attacke Leukozytose bis $25 \times 10^3/mm^3$, restriktive Ventilationsstörung. Röntgenbild normal oder mit

Tabelle 2.9. Auswahl exogen-allergischer Alveolitiden

Exogen-allergische Alveolitis	Allergen	Allergenquelle
Farmerlunge	Micropolyspora faeni Thermoactinomyces vulgaris	Siloanlagen, verschimmeltes Heu (Abb. 2.36)
Bagassose	Thermoactinomyces vulgaris Thermoactinomyces sacchari	verschimmeltes Zuckerrohr
Pilzzüchterlunge	Thermoactinomyces viridis	schimmeliger Kompost
Taubenzüchterlunge	Vogelproteine	Vogelkot, Federn
Ventilationspneumonitis	Thermoactinomyces candidus	kontaminierte Klimaanlagen
Labortierpflegerlunge	Nagerproteine	Nagerurin
Holzarbeiterlunge	Alternaria tenuis	schimmelige Holzschnitzel
Käsewäscherlunge	Penicillium casei	verschimmelter Käse
Bacillus-subtilis-Alveolitis	Antigene von B. subtilis	Waschmittelproduktion, Wäschereien



Abb. 2.36. Farmerlunge vor und nach Exposition (Sammlung Prof. Jend)

peripheren Infiltraten oder feinnodulären Verdichtungen. Manchmal unmittelbar nach der Exposition vorübergehend Bronchospastik, gelegentlich Eosinophilie.

Subakute Form: Schleichender Beginn, oft über einige Wochen hindurch mit Husten und Dyspnoe, manchmal bis zur Zyanose und stationären Behandlungsbedürftigkeit. Die Rückbildung erfolgt Tage, Wochen oder einige Monate nach Beendigung der Exposition (Abb. 2.36).

Chronische Form: Nach langdauernder Antigenexposition mit oder ohne vorausgehende akute Schübe auftretend. Symptome ähnlich wie bei chronischer Bronchitis: Permanenter Husten mit wenig Auswurf, progrediente Dyspnoe, Zyanose, Polyglobulie, gelegentlich Cor pulmonale mit Rechtsinsuffizienz. Lungenfunktionsprüfungen: Restriktive Ventilationsstörung, Abnahme der Compliance und der Diffusionskapazität, finale respiratorische Insuffizienz. Im Röntgenbild Zeichen der diffusen Lungenfibrose. Die primär chronische Form scheint überwiegend bei chronischer Exposition mit geringen Mengen des Antigens zu entstehen. Der Zustand ist irreversibel.

Diagnostik.

Anamnese: Ermittlung der meist beruflichen Exposition mit einem der bekannten Antigene. Beachtung des Zeitintervalls zwischen Exposition und Symptombeginn und zwischen Beendigung der Exposition und Abklingen der Symptome.

Lungenfunktionsprüfung: Kontrollen vor, während und nach der Exposition zum Nachweis des Kausalzusammenhanges. In Zweifelsfällen evtl. Provokationstest.

Immunologische Untersuchungen: In den meisten Fällen enthält das Serum präzipitierende Antikörper gegen das auslösende Antigen. Der Antikörpernachweis kann aber auch bei Gesunden positiv sein. Falsch negative Resultate kommen bei schlechter Qualität des Testantigens vor. Zum Nachweis der Reaktivität vom zellulären Typ ist der Leukozytenimmobilisationstest (LMIT: leucocyte migration inhibition test) geeignet. Hautteste ergeben Reaktionen vom Arthustyp (Ödem nach 6–7 Stunden für 24–36 Stunden).

Röntgenuntersuchung: Kann bei symptomatischen Patienten normal sein. In der akuten und subakuten Phase fleckige oder diffuse, oft nur feinkörnige diskrete Verdichtungen. In der chronischen Phase retikulonoduläre oder wabige Veränderungen. Die Röntgenzeichen sind jedoch unspezifisch.

Lungenbiopsie: Indiziert in unklaren Fällen zur Sicherung der Diagnose und ermöglicht außerdem das Stadium der Veränderungen festzustellen. Falls die transbronchiale Biopsie nicht genügt, wird eine offene Biopsie durchgeführt.

Therapie. Entscheidend ist die Expositionsprophylaxe. Bei der Farmerlunge z.B. Heueinbringung vor dem Trocknen, Belüftung des Arbeitsplatzes und Masken. Nötigenfalls Berufswechsel. In der akuten und subakuten Phase Kortikoide per os und als Inhalat (60–80 mg/Tag) bis zum Verschwinden der Symptome. Auch im chronischen Stadium Behandlungsversuch mit Kortikoiden, die aber bei Fortdauer der Exposition die Progredienz der Alveolitis nicht verhindern. Cromoglicat und Theophillin sind unwirksam.

2.6.7 Eosinophile Pneumonien

Allergische bronchopulmonale Aspergillose

Kombination aus Asthma bronchiale und Alveolitis durch Immunreaktionen vom Typ I, III und IV gegen Aspergillus fumigatus, einem ubiquitär vorkommenden Schimmelpilz, der bei den Patienten die Bronchien besiedelt. Betroffen sind etwa 1% der atopischen Asthmatiker.

Klinik. Es bestehen intermittierende subfebrile Temperaturen, Giemen, Husten mit bräunlichem geballtem Sputum, das Aspergillusmyzelien enthält, und eine Bluteosinophilie. Die Ventilationsstörung ist obstruktiv.

Im Röntgenbild: Vorübergehende Infiltrate und infolge obturierender Schleimpfröpfe in den Bronchien auch Atelektasen. Das Serum enthält IgE- und IgG-Antikörper gegen Aspergillus fumigatus.

Hautteste ergeben eine **Frühreaktion vom Soforttyp** und eine **Spätreaktion vom Arthustyp**.

Therapie. Pathogenetisch entscheidend sind die IgE-Antikörper. Dementsprechend sind Glukokortikoide indiziert und sehr effektiv. Sie beseitigen den Schleim, der den Pilzen als Nährboden dient und müssen lebenslang appliziert werden, um den Übergang in die prognostisch infauste Fibrose zu verhindern. Die Dosis richtet sich nach dem IgE-Titer, der erhöht bleibt, auf diesem Niveau aber konstant gehalten werden muss. Antimykotika sind wirkungslos. Nur bei immungeschwächten Patienten wird der Saprophyt invasiv mit der Gefahr einer Pneumonie und einer lebensbedrohlichen generalisierten Aspergillose.

Parasitär bedingte eosinophile Pneumonie (Löffler-Syndrom)

Flüchtige eosinophile Infiltrate bei Larvenwanderung parasitärer Würmer (Ascaris lumbricoides, Strongyloides stercoralis, Schistosomen und in den Tropen Wucheria bancrofti) durch die Lunge.

Klinik. Leichte bronchitische Symptomatik und Bluteosinophilie.

Diagnostik. Wiederholte Stuhluntersuchung auf Wurmeier.

Therapie. Entsprechende Wurmmittel.

Medikamentös induzierte eosinophile Pneumonien

Das typische Beispiel ist die akute Reaktion auf Nitrofurantoin, 2–10 Tage nach der Einnahme beginnend. Die gleichen Erscheinungen können auch andere Medikamente verursachen: Sulfonamide, Penicillin, Chlorpropamid, Thiazide, trizyklische Antidepressiva, Hydralazin, Goldsalze, Isoniazid u.a.

Klinik. Trockener Husten, Fieber und Dyspnoe.

Diagnostik. Das Röntgenbild zeigt fleckige oder diffuse Verdichtungen, auch eosinophile Pleuraexsudate.

Therapie. Die Behandlung besteht im Absetzen des Mittels. Im akuten Stadium helfen Glukokortikoide.

Chronische eosinophile Pneumonie

Ätiologisch unklares Krankheitsbild mit Fieberschüben, Nachtschweiß, Husten, Anorexie und Gewichtsabnahme, das einige Wochen oder Monate dauern kann. Das Röntgenbild zeigt periphere Infiltrate. Promptes Ansprechen mit Normalisierung des Lungenbefundes auf Kortikosteroide.

Churg-Strauss-Syndrom (allergische Angiitis und Granulomatose)

Auf dem Boden eines chronischen Asthmas entstehende granulomatöse Angiitis der mittleren und kleinen Arterien mit Einschluss der Venen und Venolen, die zu intra- und extravaskulären Granulomen und eosinophiler Gewebeinfiltration führt. Manifestiert sich bevorzugt in der Lunge, aber auch in den übrigen Organen, nicht selten in der Nase. Es handelt sich um eine Variante der Polyarteriitis nodosa, die im Gegensatz zum Churg-Strauss-Syndrom nur die mittleren Arterien befällt, die Lunge unbeteiligt lässt und nicht mit Asthma und Eosinophilie assoziiert ist. Das auslösende Agens ist unbekannt.

Klinik. Schweres Asthma, Fieberschübe, Myalgien, Hinfälligkeit, Gewichtsabnahme. An der Haut Purpuraeffloreszenzen ohne Thrombopenie, kutane und subkutane Knoten (70%).

Diagnostik. Im Röntgenbild Lungeninfiltrate, nicht selten Nebenhöhlenverschattung. Gefäßveränderungen werden am Herzen, in den Nieren, im peripheren Nervensystem und im Gastrointestinaltrakt gefunden.

Hochgradige Bluteosinophilie (>1000/mm^3). Sicherung der Diagnose durch Biopsie (Haut, Lunge).

Therapie und Prognose. Gute Langzeiterfolge mit Kortikoiden, besonders in Kombination mit Cyclophosphamid. Sehr schlechte Prognose unbehandelter Fälle.

2.6.8 Goodpasture-Syndrom

Ätiologie und Pathogenese. Es handelt sich um eine kombinierte immunologische Reaktion vom Typ II (zytotoxische Antikörperwirkung mit Komplementaktivierung) gegen die Basalmembran der Alveolen und der Glomeruli durch kreuzreagierende Antikörper, die zu pulmonalen Hämorrhagien und einer progredienten Glomerulonephritis führt. Als vorausgehende Ereignisse wurden Influenzavirusinfektionen und Inhalation von Kohlenwasserstoffen beobachtet. Primär könnte es demnach zu einer Veränderung der alveolären Basalmembran kommen, die danach als Antigen wirkt und eine Antikörperbildung auslöst.

Klinik. Initial Husten, Kurzatmigkeit und Hämoptoe, die zunächst gering, aber auch gleich massiv und bedrohlich sein kann. Längere Remissionen der pulmonalen Blutung können folgen. Schließlich kommt es zur Blutungsanämie. Die anfangs noch normale Nierenfunktion nimmt innerhalb weniger Monate rapide ab. Die Hälfte der Patienten stirbt an den Blutungen, alle kommen in die terminale Niereninsuffizienz.

Diagnostik. Nachweis zirkulierender Basalmembranantikörper im Serum. In der Nierenbiopsie immunhistologischer Nachweis linear angeordneter Ablagerungen von IgG an den Basalmem-

branen, z.T. auch von der Komplementkomponente C3. Im Röntgenbild der Lunge kommen perihiläre Verdichtungen vor. Meistens besteht eine Hypoxie.

Therapie. Plasmapherese und Immunsuppression mit hohen Dosen Methylprednisolon und Cyclophosphamid. Hämodialyse oder Nierentransplantation.

2.6.9 Pneumokoniosen

Definition. Durch Inhalation von anorganischem Staub verursachte entzündliche interstitielle Lungenkrankheiten, die zur Lungenfibrose führen. Im Gegensatz zu den Lungenkrankheiten durch organischen Staub sind die Pneumokoniosen nicht allergischer Natur.

Silikose

Ätiologie und Exposition. Die Silikose entsteht durch SiO_2, das in den Alveolarraum inhaliert wird. Partikelgrößen von 5 µm abwärts. Die Gefährdung wächst mit der Reinheit des Quarzstaubs. Exponierte Berufsgruppen: Bergarbeiter vor Stein, Sandstrahlbläser, Steinbrecher, Ofenmaurer und Gießer, Arbeiter in Porzellan- und Steingutfabriken. Latenzzeit bis zum Krankheitsausbruch 10–20 Jahre, Sandstrahlbläser erkranken oft früher.

Pathogenese und Pathologie. Phagozytose der inhalierten Partikel durch alveolare Makrophagen. Abtransport mit den Zellen, durch den mukoziliaren Apparat der Bronchien und auf dem Lymphweg zu den hilären Lymphknoten. Ein Teil der Makrophagen wird durch das toxisch wirkende SiO_2 zerstört und setzt dabei das Silicium sowie Enzyme und Mediatoren frei, die Fibroblasten zur Faserbildung stimulieren. Bei massiver Staubinhalation werden auch die Alveolarepithelien (Pneumozyten Typ 2) zerstört, wodurch surfactanthaltige Flüssigkeit in die Alveolen gelangt. Die Fibrose beginnt um die respiratorischen Bronchiolen herum oder in den Lymphknoten. Sie dehnt sich unter Zerstörung der Alveolen und Kapillaren allmählich aus. Es entstehen graue Knoten in beiden Lungen, vergrößerte, fibrotische, z.T. verkalkte Lymphknoten und fibröse Pleuraadhäsionen. Bei langdauernder starker Exposition kommt es häufig zur progressiven massiven Fibrose, die ganze Lappen erfasst und zu ausgedehnter narbiger Schrumpfung führt. Höhere Grade der Silikose sind manchmal mit Tuberkulose assoziiert (Silikotuberkulose).

Klinik. Eine akute Form bei Sandbläsern ohne Atemschutz kann innerhalb von 10 Monaten unter zunehmender Dyspnoe zum Tode führen. Die chronische Form ist lange asymptomatisch, später zunehmende Dyspnoe, trockener Husten. Durch progredienten Alveolenverlust und Narbenbildung entwickelt sich eine restriktive Ventilationsstörung mit Herabsetzung der Compliance und der Diffusionskapazität, keine Obstruktion. Überlagerung mit chronischer Raucherbronchitis häufig. Im



Abb. 2.37. Silikose mit diffus verteilten kleinen, scharf begrenzten Herden über beiden Lungen (Sammlung Prof. Jend)

Endstadium dekompensiertes Cor pulmonale und respiratorische Insuffizienz.

Diagnostik. Exposition und **Röntgenbefund** der Lunge, der die Grundlage für die **Stadieneinteilung der Silikose** als Berufskrankheit bildet:
- **Stadium I (leicht):** Hilusvergrößerung, verstärkte maschenförmige Lungenzeichnung mit einzelnen kleinfleckigen Knötchen.
- **Stadium II (mittelgradig):** Mittel- bis grobfleckige Knötchen in beiden Mittelfeldern und oberen Teilen der Unterfelder (Schneeflockenbild, Abb. 2.37).
- **Stadium III (schwer):** Flächenhafte Verschattungen und Schrumpfungsprozesse in den oberen Lungenpartien mit Pleurabeteiligung und Narbenemphysem, Schrumpfung des Mediastinums. Die Hilusschatten können verschwinden (Abb. 2.38).

Prophylaxe und Therapie. Arbeitsplatzhygiene. Bei ersten Silikosezeichen Entfernung aus dem staubhaltigen Milieu. Die Läsionen können trotzdem langsam fortschreiten. Tbc-Überwachung (Sputum), unspezifische Bronchitisbehandlung, keine Glukokortikoide. Die Silikose ist meldepflichtig und als Berufskrankheit entschädigungspflichtig. Das Rauchen als zusätzliche Noxe sollte unbedingt aufgegeben werden.

Anthrakosilikose

Ätiologie und Exposition. Die Anthrakosilikose ist eine Mischstaubsilikose. Entstehung durch Inhalation eines Gemisches von



Abb. 2.38. Schwere Silikose mit grobknotigen Konglomeraten in beiden Oberfeldern, Schrumpfung der Oberfelder und gerafften Hili. Kompensatorische Überblähung der rechten Lunge (Sammlung Prof. Jend)

Kohlenstaub, SiO_2, Silikaten und quarzfreien Stäuben. Das wirksame Agens ist SiO_2. Exponiert sind Bergleute im Kohlebergbau und hier durch die Arbeit vor Stein. Die reine Kohlenstaubinhalation (Anthrakose), bei der Rußpartikel aus amorphem Kohlenstoff aufgenommen werden, bewirkt eine Pigmentierung, aber keine Erkrankung der Lunge.

Pathogenese und Pathologie. Phagozytose der in die Alveolen gelangten Partikel mit Makrophagenzerfall und Stimulation der Fibroblasten des Interstitiums zur gesteigerten Kollagenbildung wie bei der reinen Silikose. Der Quarzstaub liegt in den Knötchen, der Kohlenstaub in deren Randzone. Es resultiert eine schiefrig grauschwarze Färbung. Die Schwielenbildung ist stärker als bei alleiniger Silikose, auch die Tendenz zur progressiven massiven Fibrose.

Klinik. Jahrzehntelanger chronisch progredienter Verlauf, mit allmählich zunehmender Dyspnoe. Finalstadium wie bei der reinen Silikose. Häufige Überlagerung durch chronische Raucherbronchitis. Selten kommt eine Kombination mit rheumatoider Arthritis vor (Caplan-Syndrom). Man beobachtet sie auch bei Silikose und Asbestose.

Diagnostik. Röntgenbefunde ▶ Silikose.

Prophylaxe und Therapie. Wie bei Silikose. Es besteht kein erhöhtes Risiko für Karzinome der Lungen.

Asbestose

Ätiologie und Exposition. Krankheitsursache ist eingeatmeter »Asbeststaub« mit Asbestfasern aus verschiedenen Silikaten gleichartiger Wirkung (Chrysotil, Amosit, Anthophyllit, Crocidolit). Schädigend wirken Fasern mit weniger als 3 µm Durchmesser und einer Länge über 10 µm. Diese Abmessungen ermöglichen einerseits das Vordringen in die Alveolen, andererseits erschweren sie die Beseitigung durch Makrophagen. Krankheitszeichen etwa 10 Jahre nach Beginn einer mittelschweren bis schweren Exposition.

Exponierte Berufsgruppen: Bergleute im Asbestabbau (Kanada, Russland, Südafrika), Hersteller und Benutzer von Asbestprodukten (Baumaterialien, Eternit, Isolierungen für Wärme- und Stromleitungen, Bremsbeläge, feuerfeste Kleidung und Decken etc.), Maler und Elektriker, die an asbestbeschichteten Leitungen arbeiten.

Pathogenese und Pathologie. Zerstörung der Makrophagen bei der Phagozytose des Asbestmaterials mit Freisetzung parenchymschädigender Enzyme und Fibroblasten stimulierender Mediatoren. Frühläsion ist eine peribronchiale Fibrose, davon ausgehend entsteht eine diffuse interstitielle Lungenfibrose. Typisch ist eine ausgeprägte Fibrose der Pleura, die auch isoliert auftreten kann. Etwa 12–17% der Asbestosepatienten erkranken nach einer Expositionszeit von 16–18 Jahren am Bronchialkarzinom. Höheres Risiko bei gleichzeitigem Rauchen. Eine besondere Disposition besteht bei der Asbestose zum Mesotheliom der Pleura und des Peritoneums. Häufigkeitsmaximum 30–35 Jahre nach Beginn der Exposition, die nur wenige Jahre gedauert haben muss, da die Gewebeschädigung nach Beendigung der Exposition weiterwirkt. Etwa 80% aller Mesotheliome sind mit Asbestose assoziiert. Beide werden als Berufskrankheit anerkannt.

Klinik. Husten, Dyspnoe, endinspiratorische feinblasige Rasselgeräusche, Zeichen von Pleuraergüssen, zunächst benignes und steriles, manchmal leicht blutiges Exsudat. Restriktive Ventilationsstörung mit Herabsetzung der Compliance und der Diffusionskapazität.

Diagnostik. Im CT zuerst pleurale Plaques (Abb. 2.39), auch im Bereich der Herzkontur, später netzförmige bis grobstreifige Veränderungen in den Unterfeldern bis zur Wabenform. Kompensatorisches Emphysem der Oberfelder (Abb. 2.40). Diagnose durch Nachweis von Asbestkörperchen im Sputum.

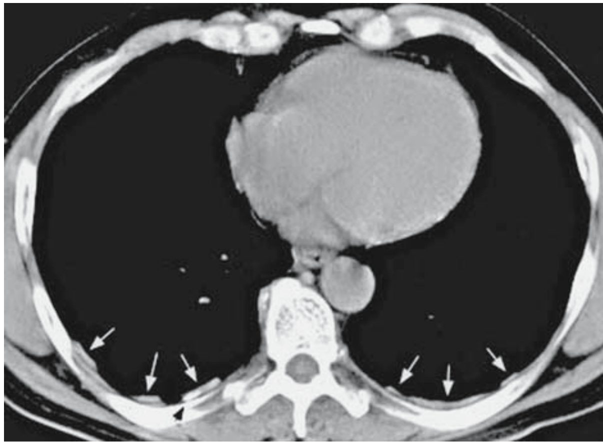


Abb. 2.39. Asbestose. CT-Bild mit Pleuraplaques (Sammlung Prof. Jend)

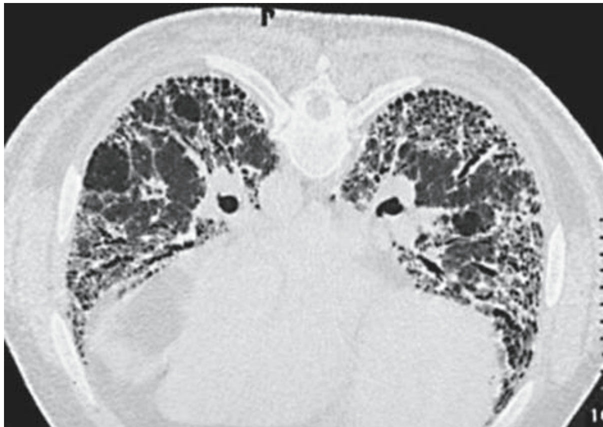


Abb. 2.40. CT-Bild einer Asbestose im Endstadium (Sammlung Prof. Jend)

Prophylaxe und Therapie. Kontrolluntersuchungen bei Exponierten. Bei ersten Krankheitszeichen. Arbeitsplatzwechsel. Manifest Erkrankte zur Früherkennung von Malignomen laufend kontrollieren.

Der Ersatz von Asbest durch andere Werkstoffe ist in der Industrie jetzt weitgehend abgeschlossen. Asbestverseuchte Gebäude wurden saniert.

Es gibt keine spezifische Behandlungsmöglichkeit, Glukokortikoide sind nicht indiziert.

Andere Silikatosen

Talkumlunge

Verursacht durch Talkstaub, der außer Talk (hydriertes Magnesiumsilikat) auch kleine Mengen Asbest und SiO_2 enthält. Tritt bei Arbeitern in Talkumbergwerken, Talkummühlen, Gummi- und Schmiermittelindustriebetrieben auf.

Manifestation als asbestoseähnliche teils **diffuse**, teils **noduläre Lungenfibrose mit Pleurabeteiligung.** Auslösung wahrscheinlich durch SiO_2- und Asbestanteile im Staub.

Kaolinlunge

Kaolin, ein Aluminiumsilikat, wird vor allem in der Keramikindustrie verwendet. Lungenfibrosen nach jahrelanger Staubexposition beruhen wahrscheinlich auf Quarzbeimengungen.

Berylliose

Verursacht durch Beryllium, ein hartes Leichtmetall, das im Flugzeug- und Atomreaktorenbau, für Präzisionsinstrumente und in der Röntgentechnik verwendet wird. Toxische Wirkungen vor allem bei Inhalation, aber auch beim Eindringen in die Haut (granulomatöse Ulzera).

Akute Berylliose

Bei massiver Exposition **akutes Krankheitsbild mit Lungenödem,** das in wenigen Tagen zum Tode führt.

Klinik. In den meisten Fällen Beginn der Symptome nach Wochen oder einigen Monaten mit Husten, Retrosternalschmerz, Dyspnoe, Schwäche und Gewichtsabnahme. Daneben auch Rhinitis Konjunktivitis und Dermatitis. Restriktive Ventilationsstörung, zunehmende Hypoxie durch Diffusionsstörung.

Diagnostik. Im Röntgenbild zarte, bilaterale Trübung der Unterfelder, später zu Konfluenz neigende Verdichtungen.

Therapie: Ansprechen auf hochdosierte Kortikoidtherapie, völlige Rückbildung möglich.

Chronische Berylliose

Entsteht bei kontinuierlicher, aber auch viele Jahre nach einer kurzdauernden Exposition. **Systemerkrankung** mit Läsionen an Lungen, Pleura, Myokard, Leber, Milz, Lymphknoten und Nieren.

Klinik. Das klinische Bild und der Röntgenbefund der Lunge entsprechen weitgehend der Sarkoidose (s. dort).

Diagnostik. Sicherung der Diagnose durch chemischen Berylliumnachweis in Probeexzisionen aus Leber, Lymphknoten oder Lunge. Berylliumnachweis im Urin auch bei gesunden Berylliumarbeitern oft positiv.

Therapie. Langzeitgabe von Glukokortikoiden. Prognose schlechter als bei Sarkoidose. Bei 25% der Patienten entwickelt sich eine schwere Lungenfibrose mit dekompensiertem Cor pulmonale und respiratorischer Insuffizienz.

2.6.10 Sarkoidose

Definition. Systemerkrankung mit granulomatöser Immunreaktion in zahlreichen Organen durch ungeklärte Antigenstimulation.

Die Sarkoidose befällt in der Reihenfolge der Häufigkeit Lunge und Hiluslymphknoten, Leber, Milz, Haut, periphere Lymphknoten, Skelettmuskulatur, Augen, zentrales Nervensystem, Myokard, Knochen Tränen- und Speicheldrüsen.

Ätiologie. Trotz intensiver Suche konnte bisher kein belebtes oder unbelebtes Antigen als Ursache der Erkrankung identifiziert werden, so dass sich eine Aufzählung der verdächtigten Erreger oder Substanzen erübrigt. Es kommen auch unterschiedliche Antigene oder mehrere Epitope eines einzelnen Antigens als immunogene Stimulanzien in Betracht. Einige Gruppenerkrankungen in Gemeinschaftsunterkünften und Erkrankungen beider Ehepartner weisen auf eine exogene Ursache hin. Andererseits wurden familiäres Vorkommen und unter monozygoten Zwillingen eine häufigere Konkordanz beobachtet als bei dizygoten. Eine genetische Disposition ist daher zu bedenken.

Pathogenese und Pathologie. Der histologische und immunhistologische Befund der Granulome zeigt, dass es sich bei der Sarkoidose um eine Immunreaktion vom zellulären Typ handelt: Die Granulome bestehen aus aktivierten Makrophagen, die in Epitheloidzellen übergehen und mehrkernige Riesenzellen bilden. Sie sind von CD4-positiven TH_1-Lymphozyten umrandet, von denen die Makrophagen zur Proliferation stimuliert werden. Die zelluläre Immunantwort verläuft in folgenden Phasen (▶ auch Kap. 8.1.2):

- Aktivierung antigenspezifischer naiver CD4-positiver TH_1-Lymphozyten durch antigenpräsentierende dendritische Zellen, die nach Phagozytose und Aufbereitung des Antigens in den regionalen Lymphknoten sesshaft geworden sind.
- Danach klonale Proliferation der aktivierten TH_1-Lymphozyten und Reaktion mit dem Antigenmaterial auf Makrophagen, die das Antigen ebenfalls phagozytieren, aufbereiten und zusammen mit MHC-Molekülen der Klasse II an ihrer Oberfläche präsentieren.
- Durch diesen Kontakt werden die Makrophagen zu maximaler Aktivität gegen phagozytierte Erreger stimuliert und die TH_1-Lymphozyten zur Sekretion von Interferon γ, das die Makrophagen zu Proliferation bringt. Außerdem kommt zu einer humoralen Immunantwort mit Vermehrung der Immunglobuline im Plasma.

Die Bildung von Granulomen weist im Allgemeinen auf einen erschwerten Abbau von phagozytiertem Material bzw. Krankheitserregern hin, wie z.B. bei der Tuberkulose. Im Gegensatz zu dieser kommt es bei der Sarkoidose jedoch nicht zur Verkäsung, wohl aber zur Fibrosierung der Läsionen. Indessen lässt die hohe Spontanheilungsrate der Sarkoidose erkennen, dass die immunologische Abwehrreaktion letztlich oft erfolgreich ist.

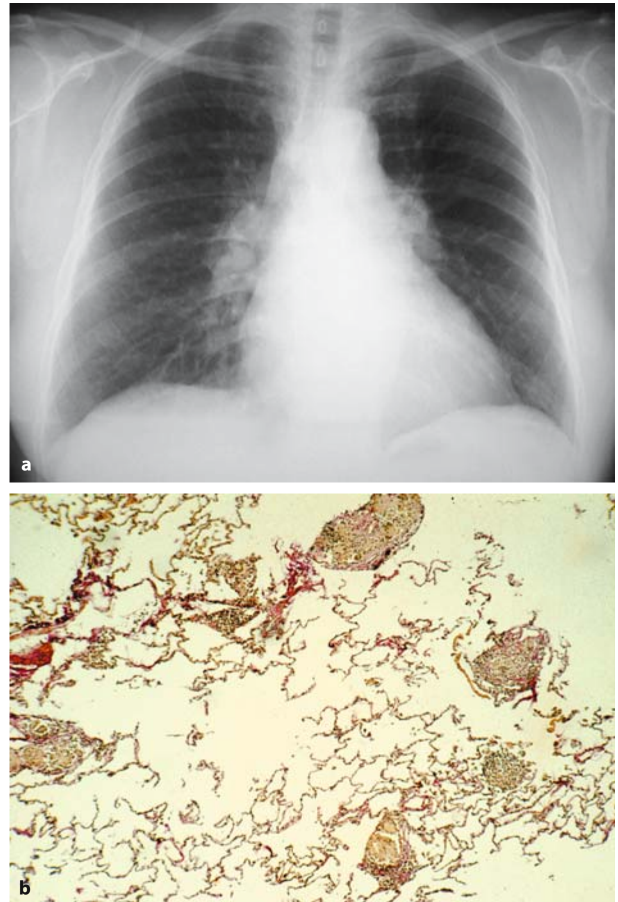


Abb. 2.41a, b. Sarkoidose Typ I. **a** Radiologischer Zufallsbefund bei einer 28-jährigen Frau: bihiläre Lymphadenopathie. **b** Histologische Sicherung der Diagnose (Granulome mit Riesenzellen) durch transbronchiale Biopsie

Epidemiologie. Die Sarkoidose kommt weltweit bei allen Rassen vor, in jedem Alter und bei beiden Geschlechtern. Am häufigsten erkranken Erwachsene zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Die Prävalenz differiert von 2–40 Fällen unter 100.000 Einwohner. Wegen der Vielfalt der klinischen Manifestationen kann die Sarkoidose Ärzten verschiedener Fachrichtungen begegnen.

Klinik. Das Initialstadium ist bezüglich von Symptomen und Organmanifestationen sehr variabel:

Asymptomatischer Beginn: Zufällige Entdeckung der symmetrischen Hilusschwellung im Röntgenbild oder Feststellung einer schmerzlosen Halslymphknotenschwellung durch Arzt bzw. Patient (Abb. 2.41).



Abb. 2.42. Erythema nodosum bei einem 32-jährigen Mann mit Sarkoidose Typ I, der mit Fieber, Arthralgien und bihilärer Lymphknotenschwellung erkrankte. Remission unter Kortikoiden

Akuter Beginn: Mit Fieber, Mattigkeit, Schwäche, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, manchmal Husten, Dyspnoe und Retrosternalschmerz. Zwei besondere Symptomenkomplexe sind hervorzuheben.

- **Löfgren-Syndrom:** Erythema nodosum, Fieber, bilaterale hiläre Adenopathie, Arthritis (Entzündung des periartikulären Gewebes) an den Sprunggelenken (Abb. 2.42).
- **Heerfordt-Waldenström-Syndrom:** Fieber, Parotisschwellung, vordere Uveitis (Iridozyklitis) und Fazialisparese. Ohne Therapie dauern die akuten Symptome einige Wochen und bilden sich spontan restlos zurück.

Schleichender Beginn (chronische Sarkoidose): Über Monate hinweg Mattigkeit, leichter Husten, Belastungsdyspnoe, Gewichtsverlust. Es können sich mehrere Organmanifestationen entwickeln. Auch in diesen Fällen sind vollständige Remissionen möglich. Etwa 50% behalten einen leichten Grad organischer Dysfunktionen, 10% zeigen einen schweren Verlauf und enden tödlich.



Abb. 2.43. Sarkoidose Typ II. Mikronoduläre Zeichnungsvermehrung über beiden Lungen, Hili etwas verklumpt (Sammlung Prof. Jend)

Organmanifestationen:
Unterer Respirationstrakt: Ist bei über 90% der Patienten befallen. Charakteristisch sind eine interstitielle granulomatöse Lungenerkrankung mit Befall von Alveolen, Blutgefäßen und Bronchiolen und die symmetrische Schwellung der mit Granulomen durchsetzten Hiluslymphknoten. Im **Röntgenbild** sind **folgende Typen** abzugrenzen:

- **Typ I:** Doppelseitige Hilusdrüsenvergrößerung ohne Parenchymveränderungen (Abb. 2.41).
- **Typ II:** Hilusvergrößerung mit diffusen Parenchymveränderungen, d.h. retikuläre Zeichnung und miliare Knötchen (Abb. 2.43).
- **Typ III:** Diffuse Parenchymveränderungen ohne Hilusbeteiligung.
- **Typ IV:** Chronische Parenchymveränderungen von mehr als zweijähriger Dauer mit Lungenfibrose (Strang- und Narbenbildung, Induration, Schrumpfung, Zysten und Emphysemblasen (Abb. 2.44).

Fortgeschrittene Veränderungen im Röntgenbild können mit geringen Symptomen verbunden sein. Es überwiegt eine restriktive Ventilationsstörung mit herabgesetzter Vitalkapazität und Compliance, schließlich mit Hypoxie und Cor pulmonale. Bei stärkerem Bronchienbefall kommt es auch zur Obstruktion mit Verminderung der maximalen exspiratorischen Atemstromstärke und der FEV_1.

Oberer Respirationstrakt: Behinderung der Nasenatmung in 20% der Fälle, Tonsillen und Epiglottis sind seltener betroffen. Heiserkeit, Giemen und Stridor kommen vor.

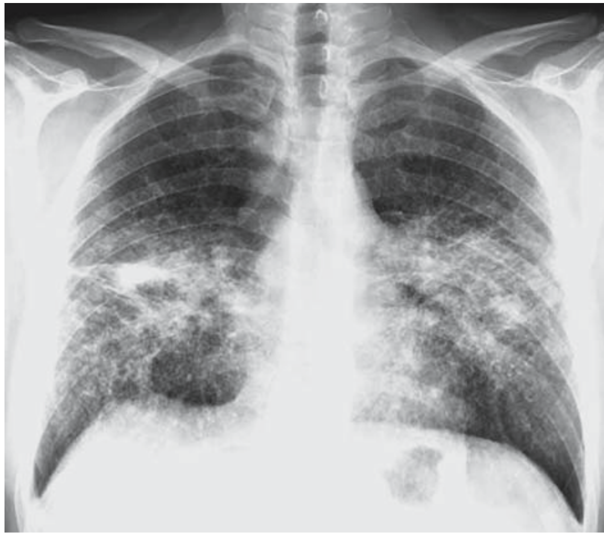


Abb. 2.44. Sarkoidose Typ II/IV. Fibrosekonglomerate in den Mittel- und Unterfeldern beiderseits. Im Randbereich kleine Knötchen. Verdickte Hili (Sammlung Prof. Jend)

Lymphknoten: Intrathorakal sind neben den Hilusdrüsen oft auch die paratrachealen und mediastinalen Lymphknoten vergrößert. Periphere Lymphadenopathie (zervikal, axillar, inguinal) wird oft angetroffen. Die Lymphknoten sind fest, von gummiartiger Konsistenz, gut verschieblich, nicht schmerzhaft und ulzerieren nie.

Haut: Erythema nodosum im akuten Initialstadium (10–30% der FälIe), kombiniert mit Arthralgien. Relativ selten mikropapuläres Hautsarkoid mit gruppenweise angeordneten braun-roten Knoten in der Haut und Lupus pernio, das grobknotige Hautsarkoid, mit indurierten blauroten, frostbeulenähnlichen Läsionen an Nase, Wangen, Lippen, Ohren, Fingern und Knien.

Augen: Veränderungen an den Augen erleidet etwa jeder vierte Sarkoidosepatient. Es dominiert die vordere Uveitis (75%) gegenüber der hinteren (25–35%). Die akute, meist vordere Uveitis bildet sich gewöhnlich vollständig zurück. Die chronische granulomatöse Form befällt die gesamte Uvea und kann zu irreversiblen Schäden (hintere Synechien, Hornhauttrübung, Katarakt, Glaukom, Aderhautveränderungen) und auch zur Erblindung führen. Durch granulomatöse Läsionen der Tränendrüsen kann sich infolge verminderter Tränensekretion eine Keratokonjunctivitis sicca entwickeln. Retrobulbäre Granulome führen zur Protrusio bulbi.

Knochenmark und Milz: Beide Organe sind in 40–60% der Fälle mit granulomatösen Veränderungen beteiligt, in der Regel ohne klinische Folgen. Eine tastbare Milzschwellung haben 10–25% der Patienten.

Leber: In 20–30% der Fälle besteht eine Hepatomegalie. Bioptisch findet man bei 60–90% granulomatöse Veränderungen, gewöhnlich periportal gelegen. Von den Enzymen ist am ehesten die alkalische Phosphatase erhöht. Transaminasen und Bilirubin steigen nicht oder wenig. Eine cholestatische Zirrhose mit portaler Hypertension gehört zu den Seltenheiten.

Niere und Calciumstoffwechsel: Klinisch manifeste granulomatöse Nierenläsionen sind selten, obwohl an den Tubuli, Glomeruli und Nierenarterien Sarkoidbefall beschrieben wurde. Bemerkenswert ist eine Hyperkalzämie mit Hyperkalziurie, die zur Nephrokalzinose führen kann. Sie beruht auf gesteigerter Bildung von 1,25-Dihydroxyvitamin D. Vorkommen in etwa 2% aller Fälle, verbunden mit Intoxikationsgefahr durch exogenes Vitamin D.

Knochen, Gelenke, Muskeln: Am Hand- und Fußskelett können durch Granulationsgewebe aus dem Knochenmark pseudozystische Herde (Ostitis multiplex cystoides: Morbus Perthes-Jüngling) oder gitterförmige Atrophien entstehen, begleitet von schmerzhafter Weichteilschwellung und nicht selten von Lupus pernio der Haut. Gesamthäufigkeit: 5% aller Fälle von Sarkoidose. Arthralgien oder Arthritiden werden bei 25–50% der Patienten beobachtet. Trotz häufiger Granulome in den Muskeln bleiben die Ausfallserscheinungen gering (Knoten, Polymyositis, Myopathie).

Herz: Myokardsarkoidose mit Rhythmusstörungen und Funktionsstörung des linken Ventrikels. Plötzlicher Herztod durch Kammerflimmern bei latenter Myokardsarkoidose. Cor pulmonale bei Lungenfibrose.

Endokrines System: Durch Befall der Hypophyse gelegentlich partielle Vorderlappeninsuffizienz oder Diabetes insipidus. Selten Nebennierenunterfunktion. Schwangerschaften sind möglich und bringen vorübergehende Besserung durch gesteigerte Glukokortikoidsekretion.

Exokrine Drüsen: Klinisch manifester Parotisbefall mit doppelseitiger Drüsenschwellung und Xerostomie bei weniger als 10% aller Fälle.

Nervensystem: In etwa 5% der Fälle ist das Nervensystem betroffen. Am häufigsten ist die Fazialisparese, gefolgt von Seh-, Hör- und Schluckstörungen. Gelegentlich granulomatöse basale Meningitis und zerebrale Anfälle. Multiple Läsionen können an multiple Sklerose erinnern.

Diagnostik. Dazu gehören:
- Sicherung des Vorliegens einer Sarkoidose
- Bestimmung ihres Aktivitätsgrades
- Feststellung der Schwere der entstandenen Funktionsstörungen.

Röntgenuntersuchung der Lunge: Standardaufnahmen lassen die bereits beschriebenen Typen der Sarkoidose erkennen, die aber keine konsekutiven Stadien der Erkrankung repräsentieren. Infiltrate sind vieldeutig, aber eine doppelseitige Hilusvergrößerung ist diagnostisch wegweisend. **Computertomographie:** Perilobuläre scharf begrenzte Knötchen. Mattscheibenartige Trübungen bei akuter Alveolitis. Früher Fibrosenachweis. Genaue Erfassung des Lymphknotenbefalls (Hili, Mediastinum).

Biopsie: Materialgewinnung von dem am leichtesten zugänglichen Organ. Haut- und transbronchiale Lungenbiopsie haben die beste Ausbeute. Biopsien sind auch mittels Mediastinoskopie und Leberpunktion zu gewinnen. Der Nachweis von nicht verkäsenden Granulomen mit Riesenzellen sollte die Diagnostik nicht beenden. Auszuschließen sind noch weitere granulombildende Erkrankungen (Tuberkulose, Histoplasmose, Toxoplasmose, Lues), Hypersensitivitätspneumonitis durch organische und anorganische Substanzen (Medikamente, Beryllium), Kollagenkrankheiten und Neoplasien (Karzinome, Lymphome).

Lungenfunktionsprüfung: Bestimmung der Diffusionskapazität für CO (Spirometrie) und Blutgasanalyse in Ruhe und unter Belastung.

EKG: In Ruhe und 24-Stunden-Aufzeichung zur Erfassung von Rhythmusstörungen.

Ophthalmologische Untersuchung: Mit der Spaltlampe. **Laboruntersuchungen:** Entzündungsparameter (BKS, Elektrophorese), Blutbild, Leberwerte, Vitamin D, Serumcalcium.

Selektive Methoden von unsicherer Spezifität:

- **Kveim-Siltzbach-Hauttest:** Intradermale Injektion eines Extraktes aus sarkoidosebefallenen Milzzellen. Nach 4 Wochen ergibt die Biopsie an der Injektionsstelle bei 70–80% der Patienten sarkoidoseähnliche Läsionen. Nicht standardisiert und unspezifisch, in den USA nicht zugelassen. Gilt als obsolet.
- **Bestimmung der ACE-Aktivität im Serum:** Erhöhte Werte in 65% der Fälle; 5% aller positiven Fälle haben keine Sarkoidose.
- **^{67}Gallium-Szintigraphie:** Mangels Spezifität nicht länger indiziert.

Therapie. Glukokortikoide sind als einzige Pharmaka überzeugend wirksam, solange noch keine Fibrosierung eingetreten ist. Sie supprimieren die abnorme Aktivität der TH_1-Lymphozyten und Makrophagen und sind auch gegen die Komplikation der Hyperkalzämie das geeignete Mittel.

Dosierung: 1 mg/kg Prednison/Tag per os für 3–6 Wochen, danach allmähliche Dosisreduktion auf 7,5–20 mg/Tag für 2–3 Monate. Solche Zyklen können nach Bedarf wiederholt werden.

Zu berücksichtigen ist aber, dass man eine überschießende Abwehrreaktion dämpft, ohne die Krankheitsursache zu beseitigen, dass die Granulome eine relativ geringe destruktive Tendenz haben und sich im Durchschnitt 40% der Fälle spontan zurückbilden. Beim Löfgren-Syndrom beträgt die spontane Heilungsrate über 80%.

Unter Abwägung von Nutzen und Gefahren der Glukokortikoide propagieren viele Therapeuten zunächst für 2–3 Monate den Spontanverlauf abzuwarten und erst nach Ausbleiben einer Spontanremission mit der Therapie zu beginnen. Fieber und Arthralgien können in dieser Zeit mit nichtsteroidalen Antiphlogistika beseitigt werden.

Eine Soforttherapie mit Glukokortikoiden ist bei Lungenveränderungen im Stadium II, bei kardialer, okulärer und neurologischer Sarkoidose angezeigt. Die Inhalation von Glukokortikoiden ist ungenügend wirksam. Eine beginnende Uveitis und Hautveränderungen lassen sich lokal mitbehandeln.

Einzelbeobachtungen über günstige Effekte von Methotrexat und Hydroxychloroquin (bei Hautaffektionen) sind bisher nicht durch placebokontrollierte Studien gesichert.

Im Finalstadium des pulmonalen Prozesses kommt eine Lungentransplantation in Betracht.

> **Wegen der Hyperkalzämiegefahr ist auf ausreichenden Sonnenschutz zu achten.**

Verlauf und Prognose. Der Krankheitsverlauf ist engmaschig unter Einschluss der Lungenfunktionsprüfung mit Blutgasanalyse zu kontrollieren. Rezidive sind mit Glukokortikoiden zu behandeln. Die meisten akuten Fälle heilen spontan ab. Etwa 50% aller Patienten behalten leichte stabile Dysfunktionen zurück. In 15–20% der Fälle nimmt die Erkrankung einen chronischen progredienten Verlauf mit Rezidiven und bei 10% endet sie an pulmonalen oder kardialen Komplikationen tödlich.

2.6.11 Tuberkulose

Definition. Infektionskrankheit durch Mycobacterium tuberculosis. Der verwandte Erreger der Rindertuberkulose (M. bovis) kann auch den Menschen befallen, spielt aber nach weitgehender Ausrottung der Rindertuberkulose heute nur noch in Entwicklungsländern eine begrenzte Rolle.

Epidemiologie.

Verbreitung: Weltweit wird noch mit über 8 Millionen Tuberkulosefällen pro Jahr gerechnet, von denen mehr als 95% auf die Entwicklungsländer entfallen. Dort ist die Tuberkulose stark unter HIV-Infizierten verbreitet. In den westlichen Ländern liegt die Inzidenzrate bei 22/100.000. Hier wurde sie durch infizierte Immigranten relativ hoch gehalten.

Disposition: Nur etwa 5% der mit Tuberkelbazillen Infizierten erkranken manifest. Ein erhöhtes Erkrankungsrisiko besteht für Säuglinge und sehr alte Menschen, besonders Pflegeheimbewohner, ferner für Unterernährte, Diabetiker, Alkoholiker und Patienten mit schwächenden Allgemeinerkrankungen und allen Formen der Immunschwäche.

Übertragung: Sie erfolgt von Mensch zu Mensch auf dem Luftweg durch Tröpfcheninfektion. Kleine Tröpfchen mit Tuberkelbazillen als Kern können bis in die Alveolen vordringen. Die Ansteckung mit M. bovis erfolgt durch rohe Milch von erkrankten Kühen (Euterbefall).

Ätiologie und Pathogenese.

Erreger: M. tuberculosis ist ein aerober, fakultativ intrazellulärer Parasit, der in Form säurefester Stäbchen intra- und extrazellulär existieren kann. Er besitzt eine lipidreiche Zellwand mit im-

munreaktiven Komponenten, die seine Phagozytose fördern und seine Persistenz in den Makrophagen erleichtern.

Abwehrmechanismen:

- **Angeborene (unspezifische) Immunantwort:** Nachdem die Tuberkelbazillen in die Alveolen gelangt sind, werden sie von Alveolarmakrophagen mittels unspezifischer Rezeptoren für Pathogene phagozytiert. Die damit verbundene Aktivierung der Makrophagen reicht oft zur Bewältigung der Infektion aus. Wenn das nicht gelingt und sich die Erreger sogar intrazellulär vermehren, werden Bakterienantigene zusammen mit MHC-Molekülen der Klasse II an der Zelloberfläche exprimiert, um eine adaptive Immunreaktion auszulösen.
- **Adaptive (spezifische) Immunantwort:** Antigenspezifische T-Helferzellen vom Typ TH_1 werden zunächst von antigenpräsentierenden dendritischen Zellen aktiviert. Sie proliferieren und treten dann mit den antigenpräsentierenden Alveolarmakrophagen in Reaktion. Es resultiert 2–8 Wochen nach der Infektion eine maximale Aktivierung der Makrophagen, die zu Granulomen proliferieren und eine fieberhafte entzündliche Allgemeinreaktion induzieren. Bei guter Abwehrlage heilt die Primärinfektion unter Verkapselung ab. Andernfalls dehnt sich der Prozess unter Verkäsung der Granulome und Kavernenbildung in der Lunge aus.

Stadieneinteilung der Tuberkulose.

Stadium I: Lokale Primärinfektion. Entzündliche Reaktion am Ort der Erregerhaftung in der Lunge mit Beteiligung der Lymphbahn und der regionalen Hiluslymphknoten. Dauer: einige Tage bis 2 Wochen. Klinisch gewöhnlich stumm. Wenn es mit Beginn der adaptiven Immunantwort nach 2–8 Wochen zu manifesten Herden kommt, spricht man von primärer Lungentuberkulose.

Stadium II: Generalisationsstadium. Lymphohämatogene Aussaat der Tuberkelbazillen (Hiluslymphknoten Ductus thoracicus obere Hohlvene) wenige Wochen nach der Lokalinfektion mit Absiedlungen in vielen Organen und Geweben, vor allem der Lungen (Spitzen), Lymphknoten, Knochen und Nieren. Dieses sehr häufige Stadium, vor der Immunantwort beginnend, bleibt klinisch meistens stumm. An Manifestationen, die noch der primären Tuberkulose zugerechnet werden, kommen vor: Erythema nodosum, Pleuritis exsudativa, Simmon-Lungenspitzenherde. In anderen Organen entstehen schlafende Herde, die später zu Erkrankungen dieser Organe führen können.

Stadium III: Organtuberkulose: Postprimäre Tuberkulose der Lunge und anderer Organe nach Abheilung der lokalen Primärinfektion und des Generalisationsstadiums. Ausgangspunkt sind reaktivierte Tuberkuloseherde.

Lungentuberkulose

Primäre Lungentuberkulose

Folgende **Manifestationen** kommen vor:

- **Gewöhnlicher Primärinfekt:** Entweder unbemerkt oder mit leichtem Fieber und trockenem Husten einhergehend. Im Röntgenbild umschriebene Verdichtung, meistens im Unterlappen, und Hilusschwellung (sog. Primärkomplex), nach 1–2 Jahren kleine Kalkherde in diesen Bereichen. Die pulmonalen Herde liegen in der Regel subpleural. Nach 2–4 Wochen klinische Abheilung.
- **Hiluslymphknotentuberkulose:** Vor allem bei Kleinkindern, deren Lymphknoten stärker reagieren. Weiterschwelen der Hilusläsionen mit Beteiligung der Bronchial- und Bifurkationslymphknoten, auch doppelseitig. Klinisch symptomarm mit subfebrilen Temperaturen, bei Kindern nächtlicher Husten. Selten Lymphknoteneinbruch in das Bronchialsystem mit pneumonischer Lungentuberkulose oder Bronchusstenose mit Atelektase.
- **Progredienter Primärherd (Primärherdphthise):** Käsige Pneumonie im Bereich des Primärherds mit Kavernenbildung und intrakanalikulärer Ausbreitung. Gefahr einer solchen primär progressiven Form bei Kindern unter 3 Jahren.

Pleuritis tuberculosa

Pathogenese. Pleurabefall entweder vom Primärherd aus über den Lymphweg oder hämatogen im Generalisationsstadium, ausnahmsweise durch hämatogene Streuung postprimärer Tuberkuloseherde. Am häufigsten entsteht die Pleuritis exsudativa bei der Erstinfektion Erwachsener (Späterstinfektion) und gibt dann dringend Anlass zur Suche nach der Infektionsquelle.

Klinik. Hohes Fieber mit relativ gutem Allgemeinbefinden. Schallverkürzung und fehlendes Atemgeräusch über der betroffenen Lungenseite. Im Röntgenbild Erguss bis in die Spitze reichend. Nach Rückbildung meistens keine erkennbaren Herdschatten.

Diagnostik. Proteingehalt im Exsudat (im Gegensatz zu Transsudaten >3 g/dl). Nachweis von spezifischem Granulomgewebe durch Pleurabiopsie. Tuberculinreaktion bei 30% der Patienten noch negativ. Erregernachweis mikroskopisch und kulturell nicht immer möglich, aussichtsreicher mit der Polymerase-Kettenreaktion (PCR).

Postprimäre Lungentuberkulose

Pathogenese. Meistens endogene Reaktivierung der hämatogen entstandenen Simmon-Lungenspitzenherde durch resistenzmindernde Faktoren (Hunger, Abmagerung, Diabetes mellitus, Alkoholismus etc.). Exogene Reinfektion sehr selten, wohl nur durch massives Inokulum und Abnahme der Tuberculinallergie möglich. Die hohe intraalveoläre O_2-Konzentration in den Lungenspitzen scheint das Wachstum der Tuberkelbazillen zu begünstigen. Der pulmonale tuberkulöse Entzündungsprozess tendiert zu apiko-kaudalem Fortschreiten und schubweisem, chronischem Verlauf. Das Ausmaß der Läsionen reicht von kleinen, in Vernarbung übergehenden Spitzenherden bis zu ausgedehnten käsigen Pneumonien mit großkavernösem Zerfall. Das im Zentrum der Tuberkel nekrotisierende Granulationsgewebe nimmt

käsige Beschaffenheit an und verflüssigt sich mangels proteolytischer Enzyme nur partiell. Wenn der Zerfallsprozess Anschluss an einen Bronchus gewinnt, entleert sich das nekrotische Material nach außen und trägt die Tuberkelbazillen in andere, noch nicht befallene Lungenabschnitte. Zurück bleiben Kavernen genannte Hohlräume, die zur Quelle massiver tödlicher Blutungen werden können. Bei Ruptur in die Pleura entsteht ein tuberkulöses Empyem. In alten Kavernen entwickeln sich manchmal Aspergillome. Wird ein verkästes Infiltrat ohne Gewebseinschmelzung durch Granulationsgewebe abgegrenzt, entsteht ein tumorähnlicher tuberkulöser Rundherd. Erhält er eine Bindegewebskapsel, spricht man von einem Tuberkulom. Beide können bei Reaktivierung einschmelzen und in die Lunge streuen. Parenchymschwund, schrumpfende Narben und sekundäres Emphysem führen zu einer progredienten restriktiven Ventilationsstörung, zur Verteilungsstörung und zum Cor pulmonale. Respiratorische Insuffizienz und Rechtsinsuffizienz kennzeichnen das Finalstadium, das durch rechtzeitige Behandlung abwendbar ist.

Klinik. Gewichtsabnahme, am Abend Temperaturerhöhung, Nachtschweiß, Bewegungstemperaturen, die nach 30 Minuten nicht abklingen. Chronischer Husten, Hämoptysen, Auswurf. Uncharakteristische Oberbauchbeschwerden. Beschleunigung der BKS, oft leichte Anämie. Unbehandelt erreicht der Lungenprozess innerhalb weniger Wochen seine volle Ausdehnung.

Diagnostik.
Röntgendiagnostik: Standardaufnahmen in 2 Ebenen, ergänzt durch Computertomographie (Abb. 2.45). Initial ist häufig ein sog. infraklavikuläres Frühinfiltrat nachzuweisen, ein unscharf begrenzter bronchopneumonischer Herd, der schnell verkäsen und einschmelzen kann. Abgeheilte inaktive Herde erscheinen narbig-fibrös und enthalten oft Kalkablagerungen. In progredienten Fällen kommt es zu einer knotig-infiltrativen Oberlappenspitzentuberkulose, die nach kaudal fortschreitet. Unter Kavernenbildung und Fibrosierung wird das Lungengewebe zunehmend zerstört.

Klassifizierung: Unter Einbeziehung von Körpertemperatur, BKS, bakteriologischem Sputumbefund und Röntgenbild werden folgende Kriterien in der Diagnose zusammengefasst:
- aktiv (Fieber, erhöhte BKS, Sputum positiv, weiche Schatten) oder inaktiv?
- offen (Sputum positiv), fakultativ offen (Einschmelzungen bei negativem Sputumbefund) oder geschlossen (Sputum mikroskopisch und kulturell negativ)?
- Lokalisation: rechtsseitig, linksseitig oder doppelseitig (Ober-, Mittel- oder Untergeschoss bzw. Lappen)?
- Qualität der Läsionen: exsudativ, produktiv (knotig), indurativ, zirrhotisch oder kavernös?

Extrapulmonale Tuberkulose

Tuberkulöse Perikarditis

Entstehung hämatogen, manchmal gleichzeitig mit einer Pleuritis tuberculosa, oder durch Einbruch eines Lymphknotens ins Perikard. Akutes Initialstadium mit Fieber, Präkordialschmerz und Perikarderguss, mit Lokomotivgeräusch bei der Auskultation. Relativ häufig Übergang in chronische konstriktive Perikarditis. Die Diagnose kann ohne Perikardbiopsie schwierig sein.

Kehlkopftuberkulose

Kommt bei schwerer offener Lungentuberkulose durch massive Bazillenabsiedlung auf der Schleimhaut vor, selten bei geringen Lungenbefunden. Beginn mit Laryngitis, die Husten und Heiserkeit verursacht, im Verlauf Granulome und Ulzera.

Nierentuberkulose

Manifestation 5–20 Jahre nach der Infektion. Bazillenabsiedlung während des Generalisationsstadiums in der gut durchbluteten (O_2-reichen) Nierenrinde. Dort entstehen primär kleine, narbig abheilende Tuberkel. Nach Reaktivierung kanalikuläre und lymphogene Keimverschleppung. Entstehung von Tuberkeln in Kelchnischen und Papillen, Kavernenbildung, Befall von Ureteren und Harnblase. Nicht selten Hydronephrosen durch Ureterobstruktion.

Klinik. Dysurische Beschwerden, Rückenschmerzen, auch Koliken und Makrohämaturie. Verdächtig sind Pyurie und Mikrohämaturie bei sterilem Harn. Retrograd kann die kontralaterale Niere mitbefallen werden.

Diagnostik. Erregernachweis durch Kultur. Sonogramm und i.v. Pyelogramm zur Erfassung der Läsionen. Zystoskopischer Nachweis der tuberkulösen Zystitis.

Genitaltuberkulose

Beim Mann: In der Regel sekundär bei Nierentuberkulose, durch absteigende kanalikuläre Infektion entstehend. Betroffen werden Prostata, Samenblasen und Nebenhoden, die langsam anschwellen, ohne auf Druck zu schmerzen.

Bei der Frau: Primärsitz in den Tuben oder im Endometrium. Keine enge Assoziation mit Nierentuberkulose. Entsteht am häufigsten, wenn die Erstinfektion im geschlechtsreifen Alter erfolgt. Kanalikuläre Ausbreitung, lokale Peritonitis, Leibschmerzen und Menstruationsstörungen. Langsame Progredienz.

Skelettuberkulose

Im Kindes- und Erwachsenenalter vorkommend. Entsteht durch hämatogene Streuherde, an der Brustwirbelsäule nicht selten durch Übergreifen pulmonaler Prozesse (auf dem Lymphweg). Diagnostisch wegweisend sind die gleichzeitigen Lungenherde.

Knochentuberkulose: Spondylitis tuberculosa der mittleren Brustwirbel mit Gibbus (Pott-Gibbus), Paresen und kalten Abszessen (Abb. 2.46). Bei Kindern Absiedlungen in Epiphy-

2

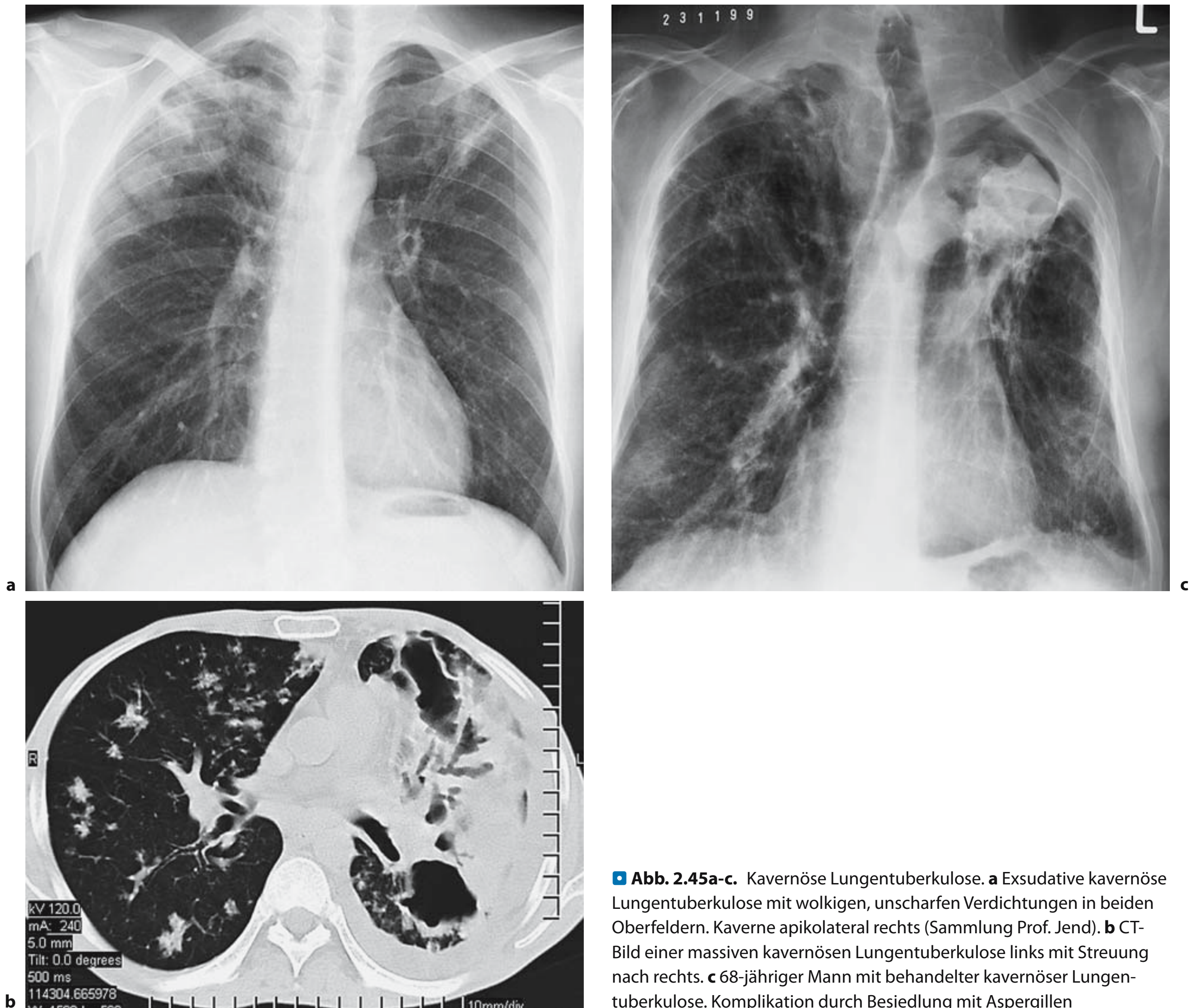


Abb. 2.45a-c. Kavernöse Lungentuberkulose. **a** Exsudative kavernöse Lungentuberkulose mit wolkigen, unscharfen Verdichtungen in beiden Oberfeldern. Kaverne apikolateral rechts (Sammlung Prof. Jend). **b** CT-Bild einer massiven kavernösen Lungentuberkulose links mit Streuung nach rechts. **c** 68-jähriger Mann mit behandelter kavernöser Lungentuberkulose. Komplikation durch Besiedlung mit Aspergillen

sennähe mit subperiostaler Abszedierung, die in die Weichteile durchbricht und zu kalten Abszessen führt. Diagnose durch Biopsie und Kultur (nur in 40% der Fälle positiv wegen geringen Keimgehaltes im Eiter).

Gelenktuberkulose: Betroffen sind vorwiegend die großen gewichttragenden Gelenke (Hüften und Knie). Früher oft durch M. bovis bedingt, jetzt selten. Chronische, nichttraumatische Bursitiden und Tendovaginitiden lassen an Tuberkulose denken.

Nebennierentuberkulose

Hämatogener Befall, vor allem der Nebennierenrinde. Kommt meistens nur bei schwerer Lungentuberkulose vor. Klinisch Bild der Nebenniereninsuffizienz.

Darmtuberkulose

Früher häufige Primärinfektion durch M. bovis mit Verkalkung regionaler Lymphknoten (noch in Entwicklungsländern anzutreffen). Infektion durch M. tuberculosis bei schwerer offener Lungentuberkulose durch Verschlucken bazillenreichen Sputums. Es entsteht eine dem Morbus Crohn ähnliche Ileitis terminalis mit Fistelbildung und Periproktitis. Eine Peritonitis mit Aszites kann hämatogen oder durch Übergreifen einer Darm- oder einer Adnextuberkulose entstehen.

Hauttuberkulose

Erythema nodosum: Typischerweise in den ersten Wochen der Primärinfektion nach dem Generalisationsstadium auftretend.



Abb. 2.46. Spondylitis tuberculosa. Verschmälerung des Zwischenwirbelraumes. Destruktion der Abschlussplatten der benachbarten Wirbelkörper

Stets mit stark positiver Tuberculinreaktion assoziiert. Kommt gelegentlich auch bei postprimärer Tuberkulose vor. **Kennzeichen:** Blaurote, schmerzhafte, knotige Infiltrate an der Streckseite beider Unterschenkel, zu Schüben neigend, aber ohne Narben abheilend. Sehr unspezifisch.

Lupus vulgaris: Hämatogen entstehende granulomatöse Hauttuberkulose mit kleinen rötlich-gelben Knötchen als Primäreffloreszenz und ausgedehnter Vernarbung. Ausbreitung flächenhaft mit Defektbildung, vor allem in den mittleren Gesichtsanteilen. Gewöhnlich nur bei langdauernder unbehandelter Tuberkulose zu beobachten.

Augentuberkulose

Uveitis und Chorioretinitis sind die häufigsten Manifestationen. Schwierig gegen andere Ursachen abzugrenzen. Wegweisend kann eine Keratoconjunctivitis phlyctaenularis sein.

Meningitis tuberculosa

Manifestiert sich überwiegend wenige Wochen nach der Infektion im frühen Generalisationsstadium (30% noch tuberculinnegativ), weshalb Kinder und junge Erwachsene am häufigsten betroffen sind. Primärtuberkel in der Leptomeninx verkäsen und brechen in den Subarachnoidalraum ein. Die tuberkulöse Meningitis kann im Rahmen einer Miliartuberkulose, aber auch durch hämatogene Streuung bei einer postprimären Tuberkulose auftreten. In 70% der Fälle findet man spezifische Lungenveränderungen. Betroffen ist die Hirnbasis mit den durchziehenden Hirnnerven und deren Arterien, die entzündlich verschlossen werden können.

Klinik. Schleichender Beginn mit Kopfschmerzen, subfebrilen Temperaturen und Reizbarkeit. Danach folgen Übelkeit, anhaltendes Erbrechen, Meningismus und Trübung des Sensoriums. Doppelbilder, Fazialisschwäche und Schwerhörigkeit zeigen Hirnnervenbeteiligung an. Adhäsionen mit Zisternenverschluss können zum Hydrocephalus externus führen. Bei der selteneren spinalen Meningitis beobachtet man Paraplegien und Wurzelsyndrome.

Diagnostik. **Liquoruntersuchung:** Klar, farblos, mit Spinnwebgerinnsel (Fibrin). Lymphozytäre Pleozytose mit Zellzahlen bis 1200/3. Liquorzucker unter 40 mg/dl (stark erniedrigte Werte sonst nur bei eitriger Meningitis). Durch inadäquate ADH-Sekretion kann eine Hyponatriämie entstehen. Erregernachweis im Liquor durch Kultur.

! Die Diagnose muss umgehend gestellt werden (Klinik, Lungenbefund, Liquorzucker), weil die Therapie nicht verzögert werden darf. Ohne spezifische Therapie besteht eine Letalität von 100%.

Miliartuberkulose

Pathogenese. Massive hämatogene Bazillenaussaat in alle Organe mit Ausbildung unzähliger hirsekorngroßer Tuberkel, die im Zentrum verkäsen können. Bei Kindern und jungen Erwachsenen erfolgt die Streuung meistens im frühen Generalisationsstadium nach der Primärinfektion, bei älteren Menschen in der Regel aus reaktivierten Herden einer alten Organtuberkulose, gewöhnlich der Lungen. Ausschlaggebend ist eine primäre Schwäche oder ein später Zusammenbruch der Abwehrmechanismen. Immunsupprimierte Patienten können eine besonders schwere, nichtreaktive Generalisation der Tuberkulose bekommen, bei der sich kaum Granulationsgewebe entwickelt, sondern nur überall Bazillen ablagern.

Klinik. Bei jüngeren Patienten mit Primärtuberkulose wird das Vollbild der Erkrankung früher erreicht als bei älteren. Aber auch die mehr akute Form beginnt schleichend mit allgemeiner Schwäche, Appetitmangel, subfebrilen Temperaturen und Gewichtsverlust. Pulmonale Zeichen sind Atemnot, trockener Husten, schließlich Zyanose.

! Der Auskultationsbefund bleibt wegen der interstitiellen Lokalisation des Prozesses unauffällig!

Früher oder später kommen die Zeichen der Meningitis hinzu, die Milz ist meistens mäßig geschwollen. Im Alter besteht oft ein

schwer deutbares Krankheitsbild mit rezidivierendem Fieber, Anämie, Lymphknotenschwellungen, Pleura- und Bauchhöhlenexsudat, auch mit Knochenherden und Augenbeteiligung.

Diagnostik. Schwierigkeiten ergeben sich aus der häufigen Tuberculinallergie, der 2–3-wöchigen Latenzzeit bis zum Auftreten der miliaren Herde im Röntgenbild und dem oft negativen Sputumbefund. Die BKS steigt allmählich an, eine Leukozytose ist nicht obligatorisch. Spezifisches Granulationsgewebe kann durch Leber-, Knochenmarks- und transbronchiale Lungenbiopsie gewonnen werden. Entscheidend ist in der Praxis meistens das Röntgenbild der Lunge. Unbehandelt endet die Miliartuberkulose fast immer tödlich.

Diagnostik.
Bakteriologie: Die Untersuchung auf Tuberkelbazillen ist notwendig zur Sicherung der Diagnose, zur Beurteilung der Ansteckungsfähigkeit und zur Kontrolle der Therapie. Untersuchungsmaterial: Sputum, Kehlkopfabstrich und Magennüchternsaft bei Lungentuberkulose, Urin bei Nieren- und männlicher Genitaltuberkulose, Menstrualblut bei weiblicher Genitaltuberkulose, Pleuraergüsse, Aszites und Liquor bei Tuberkuloseverdacht und bioptisch gewonnenes Gewebe aus verdächtigen Herden.

Methoden:
- **Mikroskopie:** Untersuchung auf säurefeste Stäbchen mit der Färbung nach Ziehl-Neelsen (Carbolfuchsin, Salzsäure-Alkohol) oder zeitsparend mit einer Auramin-Färbung im Fluoreszenzmikroskop. Geeignet für die Untersuchung von Sputum und Biopsiematerial, nicht absolut spezifisch.
- **Kultur:** Wird 8 Wochen beobachtet. Züchtung auf Festmedium (Lövenstein-Jensen) oder Flüssigmedium (MB-Redox-Indikatorsystem).
- **Identifizierung:** Mittels DNA-Gensonde. PCR, wenn mikroskopisch positiv bei Aids oder Verdacht auf Tb-Meningitis.
- **Resistenzbestimmung:** Dauert 4–6 Wochen.

Röntgenuntersuchung: In den Röntgenaufnahmen (a.p. und evtl. seitlich) Darstellung von miliaren Herden. In der Regel erster und wichtigster Hinweis auf das Vorliegen einer Tuberkulose. Die jeweiligen Befunde zeigen die Ausdehnung und das Ausmaß der Läsionen und ihr Ansprechen auf die Behandlung.

Tuberculin-Test: Testung der Reaktion auf intrakutan applizierte Proteinderivate aus Tuberkelbazillen, zur Erfassung der Tuberculinallergie, einer lokalen zellulären Immunreaktion vom verzögerten Typ.
- **Testmaterial:** Als gereinigte Präparate stehen Tuberculin GT und Tuberculin PPD Mérieux zur Verfügung.
- **Mendel-Mantoux-Test:** Mit Tuberculin GT, das in Ampullen mit Trockensubstanz für 1 IE, 10 IE, 100 IE und 1000 IE geliefert wird. Wenn der Ampulleninhalt in je 1 ml Lösungsflüssigkeit aufgelöst wird, enthalten 0,1 ml die auf der Charge angegebenen Einheiten. Die Standardtestdosis beträgt 10 IE. Man injiziert 0,1 ml mit dieser Dosis streng intrakutan an der desinfizierten Volarseite des Unterarmes. Positiv ist die Reaktion, wenn sich nach 72 h eine Induration von mindestens 2 mm Durchmesser mit umgebender Rötung gebildet hat. Eine Rötung allein bedeutet nichts. Bei negativem Ergebnis kann der Test mit 100 IE wiederholt werden. Liegt ein akutes Krankheitsbild vor, beginnt man mit 1 IE. Es kann sonst eine sehr heftige Kutanreaktion geben.
- **Stempeltest:** Der Teststempel enthält 5 IE PPD-Tuberculin Mérieux. Er wird an der desinfizierten Volarseite des Unterarmes unter Straffung der Haut 2 Minuten lang fest aufgedrückt, was einer intrakutanen Injektion gleichkommt.
- **Diagnostische Bedeutung:** Die Tuberculinreaktion wird 2–10 Wochen nach der Erstinfektion positiv und bleibt es meistens lebenslang, wenn auch im Alter eine Abschwächung vorkommt. Ein positiver Test zeigt also eine Tuberkuloseinfektion an. Er sagt aber nichts über die Aktivität des Prozesses aus. Eine negative Reaktion kommt im Frühstadium, bei Pleuritis tuberculosa, Meningitis tuberculosa, Miliartuberkulose und Aids häufig vor. Ferner bei anergischen Patienten (Sarkoidose). Bis 1945 waren über 90% der 20-Jährigen tuberculinpositiv, meistens infolge einer stummen Infektion im Kindesalter. Heute sind die jungen und mittleren Jahrgänge dank der erfolgreichen Tuberkulosebekämpfung weitgehend tuberculinnegativ (Ausnahme: positive Reaktion nach BCG-Impfung). In einem Ansteckungsfall kann daher mit der Tuberculinreaktion mit guten Erfolgsaussichten nach der Infektionsquelle gefahndet werden.

Therapie.
Allgemeines: Isolierung auf einer Tuberkulosestation bis zur Beseitigung der Kontagiosität (3 negative Sputumproben). Meldung an das staatliche Gesundheitsamt, das Umgebungsuntersuchungen veranlasst. Bettruhe bei Fieber, später Liegekuren.

Chemotherapie: Sie ermöglicht eine wirksame Behandlung der Tuberkulose mit allen ihren Manifestationen. Die langsame Vermehrung der Tuberkelbazillen erfordert prinzipiell eine Langzeitbehandlung und zur Erzielung einer optimalen Wirkung die Verabreichung der Tagesdosis aller Medikamente in einer Einzelgabe auf nüchternen Magen, am besten vor dem Frühstück. Gegen jedes Tuberkulosemittel werden in der Erregerpopulation einige Keime durch Mutation resistent. Sie würden bei einer Monotherapie herausgezüchtet und zum Rezidiv führen. Obligatorisch ist deshalb die Kombination von mindestens zwei, am besten drei der wirksamen Mittel (Tab. 2.10).
- **Medikamente der 1. Reihe:** Isoniazid, Rifampin, Pyrazinamid Ethambutol, Streptomycin. Alle sind bakterizid und reduzieren schnell die Zahl der lebenden Tuberkelbazillen (Sputum wird negativ) und töten im Verlauf einiger Wochen auch ruhenden Bakterien ab (Sterilisation der Organe). Bis auf Streptomycin werden sie oral appliziert. Die Verträglichkeit ist im Bereich empfohlenen Tagesdosen im Allgemeinen gut. Streptomycin allerdings führt nach längerer Anwendung zu irreversiblen Gehörschädigungen und renalen Funktions-

Tabelle 2.10. Therapieschema im gewöhnlichen Fall einer Tuberkulose

Initialphase (2 Monate)	täglich Isoniazid (5 mg/kg, max. 300 mg) plus Rifampin (10 mg/kg, max. 600 mg) plus Pyrazinamid (15–30 mg/kg, max. 2 g)
Dauerbehandlung (weitere 2 Monate)	2-mal wöchentlich Isoniazid (15 mg/kg, max. 900 mg) plus Rifampin (10 mg/kg, max. 600 mg)
Gesamtdauer der Behandlung	4 Monate

störungen. Obligatorische Indikationen für Streptomycin: Miliartuberkulose, Meningitis, Perikarditis.
- **Medikamente der 2. Reihe:** Die Aminoglykoside Amikacin und Kanamycin, Capreomycin, Paraaminosalicylsäure (PAS), Thiacetazon, Viomycin, Cycloserin. Neuere Mittel: Rifabutin, Rifapentin, Ofloxacin, Ciprofloxacin. Diese Mittel kommen bei Resistenzen gegen jene der 1. Reihe zum Einsatz. Ihre Verträglichkeit ist deutlich geringer.
- **Glukokortikoide:** Unter bakterizidem antibiotischem Schutz werden sie zur Dämpfung der entzündlichen Aktivität bei tuberkulöser Meningitis und Perikarditis gegeben.

Kontrollen: Bei unzuverlässigen Patienten Überwachung der Medikamenteneinnahme. Sputumkontrollen nach 2 und 4 Monaten zur Sicherung des Behandlungserfolges. Röntgenkontrolle am Behandlungsende und nach einem Jahr. Während der Behandlung Kontrollen von Blutbild, Blutsenkung, Leberfermenten.

Therapieversagen: Wenn Sputumkulturen nach 3 Monaten noch positiv sind. Nach erneuter Testung der Erregerempfindlichkeit Umstellung auf eine geänderte Kombinationstherapie über längere Zeit. Hoffnung auf ein neues Mittel gegen resistente oder wenig empfindliche Tuberkelbazillen weckt die bisher nur an Mäusen erfolgreich getestete Substanz R207910, ein Diarylchinolin, das die ATP-Synthase der Tuberkelbazillen hemmt und gegen mehrere Stämme von M. tuberculosis aktiv war (Andries, K. et al. Science 2005;307:223-7).

Chirurgische Therapie: Drainage beim tuberkulösen Pleuraempyem, Dekortikation bei ausgedehnten Pleuraschwarten im jüngeren Alter. Teilresektionen bei persistierenden Kavernen, Bronchiektasen und Rundherden, auch wenn der Tuberkulomverdacht nahe liegt, da Narbenkarzinome in solchen Herden vorliegen können. Alle Eingriffe unter Abdeckung mit INH und RMP; medikamentöse Nachbehandlung für 2–4 Monate zur Verhütung einer postoperativen Reaktivierung.

Prophylaxe.

BCG-Impfung: Immunisierung Nichtinfizierter mit lebenden Keimen von Bacillus Calmette-Guérin, einem stark abgeschwächten Mycobacterium-bovis-Stamm. Streng intrakutan werden 0,1 ml der Vakzine (100.000–300.000 Keime je Dosis) injiziert. Die Impfung sollte am besten kurz nach der Geburt erfolgen, weil noch keine Ansteckung erfolgt sein kann. Die Tuberculin-Probe wird nach wenigen Wochen positiv. Erreicht wird ein Ansteckungsschutz von über 80%. Auf jeden Fall werden die schweren disseminierten Formen eliminiert. Anwendung in gefährdeten Regionen und beim Pflegepersonal. Massenimpfungen würden die Früherfassung der Tuberkulose durch den Tuberculin-Test erschweren.

Chemoprophylaxe: Sie kann die Infektion mit Tuberkelbazillen nicht verhindern, aber bei richtigem Einsatz den Übergang von der Infektion zur Krankheit. Die Durchführung erfolgt mit täglicher Gabe von 300 mg Isoniazid und ist in folgenden Situationen indiziert:
- Bei tuberculinnegativen Personen, die engen Kontakt mit Patienten mit offener Tuberkulose hatten (Haushalt, Arbeitsplatz etc.). Wird die Tuberculinreaktion nach 2 Monaten positiv, Fortsetzung der INH-Einnahme, andernfalls Beendigung.
- Bei älteren tuberculinpositiven schwerkranken Patienten mit länger zurückliegender Tuberkulose, die niemals Tuberkulosemittel erhalten haben. Dadurch soll der im Alter relativ häufigen Reaktivierung begegnet werden.
- Eventuell bei tuberculinpositiven Patienten mit echtem Risiko der Reaktivierung (Kortikoidbehandlung, Immunsuppression).

2.7 Erkrankungen von Pleura, Mediastinum und Zwerchfell

Erkrankungen von Pleura, Mediastinum und Zwerchfell

Pneumothorax
Pleuritis
Pleuraempyem
Pleuraerguss
Pleuratumoren
- primäre Pleuratumoren
- metastatische Pleuratumoren

Mediastinitis
Mediastinaltumoren
Lage- und Funktionsanomalien des Zwerchfells

2.7.1 Pneumothorax

Definition. Ansammlung von Luft im Pleuraspalt mit partiellem oder totalem Lungenkollaps.

Geschlossener Pneumothorax ohne Verbindung zur Außenluft.

Offener Pneumothorax mit Verbindung zum Bronchialsystem oder durch die Brustwand nach außen.

2

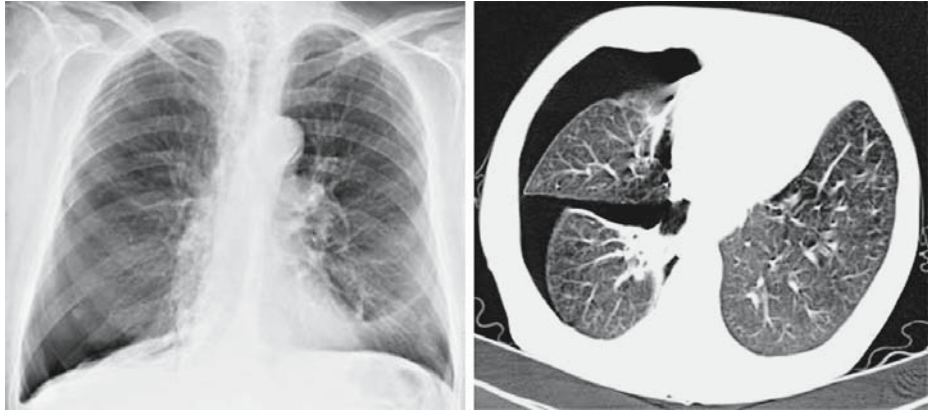


Abb. 2.47. Pneumothorax im rechten Unterfeld mit CT-Bild (Sammlung Prof. Jend)

Ätiologie.

Spontanpneumothorax: Umfasst alle nicht durch äußere Gewalteinwirkung entstehenden Fälle von Pneumothorax:

- **Idiopathische Form:** Ursache unklar. Überwiegend bei jungen Erwachsenen zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Es platzen kleinste Bläschen, meistens in der Lungenspitze. Keine organische Pleura- oder Lungenkrankheit. Neigung zu Rezidiven.
- **Sekundäre Formen:** Ruptur der Pleurablätter bei Asthma, Emphysem, Bronchialkarzinom, Lungenmetastasen, Ösophaguskarzinom, Staphylokokkenabszessen, Tuberkulose, Alveolitis, Sarkoidose, Pneumokoniosen, Marfan-Syndrom, Ehlers-Danlos-Syndrom u.a. Lungenaffektionen.

Traumatischer Pneumothorax: Entsteht durch äußere Gewalteinwirkung bei verschiedenen Anlässen:

- **Unfall:** durch perforierende Brustkorb- und Lungenverletzungen und stumpfe Traumen mit Rippenbrüchen
- **iatrogen bedingt:** Brustkorberöffnung, Thorakoskopie, perkutane und transbronchiale Lungenbiopsie, Subklaviapunktion, Pleurapunktion, Pleuradrainage, kardiale Reanimation, transdiaphragmale Leberbiopsien
- **Barotrauma:** Überdruckbeatmung.

Pathogenese und Pathophysiologie. Jedes Öffnen des Pleuraspalts nach innen oder außen bewirkt, dass die Lunge mit ihrer elastischen Retraktionskraft Luft in den Pleuraraum ansaugt und dabei an Volumen verliert, bis sie völlig kollabiert ist. Je nach dem Grad des Pneumothorax wird der physiologische Unterdruck im Pleuraraum teilweise oder ganz aufgehoben. Durch die elastischen Zugkräfte der nicht betroffenen Lunge verlagert sich das Mediastinum nach der gesunden Seite. Beim Ventilpneumothorax wird inspiratorisch Luft in den Pleuraraum angesaugt und nicht wieder abgegeben. Steigt der Luftdruck im Pneumothorax über den athmosphärischen Druck, werden das Mediastinum mit seinen Gefäßen und die gesunde Lunge komprimiert. Ein solcher Spannungspneumothorax führt zu einer akut bedrohlichen Abnahme des Herzschlagvolumens und der Lungenfunktion. Bedrohlich ist auch die selten vorkommende Einblutung in den geöffneten Pleuraraum. Sie kann zum hämorrhagischen Schock führen.

Klinik. Beim **Spontanpneumothorax** oft plötzlicher stechender Schmerz. Schweres Heben oder ein Hustenanfall können vorausgehen. Ruhedyspnoe und Tachykardie nur in schweren Fällen und bei vorbestehender Lungenkrankheit. Beim **Spannungspneumothorax** progrediente Dyspnoe, Tachykardie, Schweißausbruch, Hautblässe, große Unruhe und Angst, schließlich Kollaps. Auf der betroffenen Seite Klopfschall hypersonor, Atemgeräusch abgeschwächt oder aufgehoben. Keine physikalischen Zeichen bei kleinem Pneumothorax.

Diagnostik. Durch Röntgenuntersuchung der Lunge (Abb. 2.47). Abgrenzung der kollabierten Lunge vom luftgefüllten Pleuraraum, dem die Lungenzeichnung fehlt. Bei der Durchleuchtung kann Mediastinalflattern sichtbar werden.

Therapie und Verlauf.

Spannungspneumothorax

> ! **Das ist eine Notfallsituation, die eine sofortige Punktion (auch ohne Röntgenuntersuchung) mit dicker Kanüle erfordert (im 3. ICR und Anschluss einer halbgefüllten 20-ml-Spritze ohne Stempel).**

Nach der Punktion Pleuradrainage, evtl. chirurgische Versorgung.

Spontanpneumothorax: Besonders bei der idiopathischen Form ist mit rascher Schließung im kollabierten Zustand der Lunge zu rechnen. Wenn die Luftansammlung nicht breiter als ein Querfinger ist und der intrapleurale Druck nicht über 5 cm Wassersäule, kann die **Spontanresorption** abgewartet werden, die wenige Wochen benötigt. Bei größerem Pneumothorax oder intrapleuralem Druck über 5 cm Wassersäule ist eine **Pleurasaugdrainage** anzulegen. Bleibt die Lunge innerhalb von 8 Tagen nicht entfaltet, muss chirurgisch eingegriffen werden.

Tabelle 2.11. Ursachen einer Pleuritis

Trockene (fibrinöse) Pleuritis	– **Begleitpleuritis** bei schwerer Bronchitis – Bronchiektaseneiterung – Pneumonien und Lungenabszess – ferner bei Lungeninfarkt und Tuberkulose – **fibrinöse Pleuritis** bei Infektion mit Coxsackie-B-Virus (Bornholm-Krankheit oder epidemische Pleurodynie), die mittels Komplementbindungsreaktion zu diagnostizieren ist
Exsudative Pleuritis	– **Pleuritis exsudativa tuberculosa:** am häufigsten in der Generalisationsphase nach der Primärinfektion, seltener durch hämatogene Aussaat aus reaktivierten Herden – **Pleuritis bei Pneumonien:** übergreifende Entzündung – **Pleuritis bei Lungeninfarkt:** bei größeren Infarkten, oft mit bluthaltigem Exsudat – **Autoimmunpleuritis:** Bei Kollagenosen und Postkardiotomie-Syndrom, bisweilen deren Frühmanifestation. – **rheumatische Pleuritis:** bei akutem rheumatischen Fieber oder bei der rheumatoiden Arthritis (steril) – **Pleuritis bei Panarteriitis nodosa:** Ausdruck einer pleuranahen Vaskulitis – **Pleuritis carcinomatosa:** Metastatisch oder von einem Lungenherd übergreifend (Abb. 2.48)

2.7.2 Pleuritis

Definition. Entzündung der Pleura, die ohne Exsudatbildung (Pleuritis sicca) oder mit Exsudatbildung (Pleuritis exsudativa) einhergehen kann.

Ätiologie und Pathogenese. Es kann sich um bakterielle und nichtbakterielle Entzündungen handeln. Der Entzündungsprozess kann von den benachbarten Organen (Lunge, Zwerchfell, Mediastinum, Ösophagus, Brustwand) auf die Pleura übergreifen oder von der Pleura ausgehen. Die wichtigsten Ursachen sind in Tab. 2.11 aufgeführt.

Klinik.

Pleuraschmerz: Scharfe, oft heftige Bruststiche, bei der Atembewegung auftretend oder an Intensität eindeutig zunehmend. Sowohl bei trockener wie bei beginnender exsudativer Entzündung.

Pleurareiben: In-und exspiratorisches Reibegeräusch bei der Auskultation deutlich wahrzunehmen. Bei trockener und beginnender exsudativer Pleuritis.

Klopfschalldämpfung und Aufhebung des Atemgeräusches: Nur bei exsudativer Pleuritis mit stärkerer Ergussbildung.

Diagnostik.

Röntgenuntersuchung: Nachweis der Exsudation und narbiger Restzustände bzw. nachfolgender Pleuraschwarten. Feststellung primärer Lungenerkrankungen. Zusätzliche Klärung durch Computertomographie.

Sonographie: Erlaubt den Nachweis kleiner, im Röntgenbild nicht eindeutig zu erfassender Ergussmengen.

Pleurapunktion: Gewinnung des Exsudats zur chemischen, mikroskopischen, zytologischen, bakteriellen und PCR-Untersuchung.

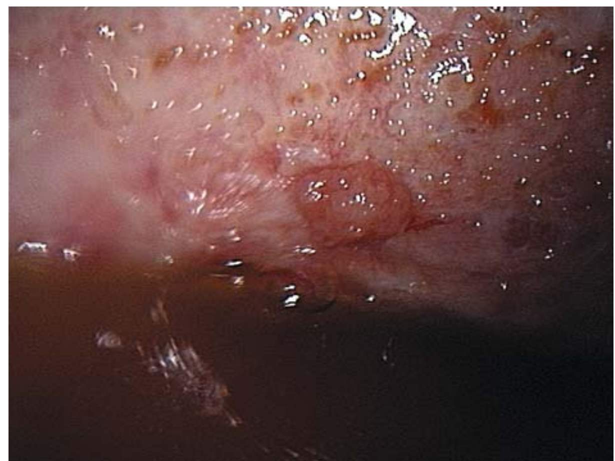


Abb. 2.48. 64-jährige Frau mit therapiertem Mammakarzinom. Nach 5 Jahren Ausbildung eines Pleuraergusses. Thorakoskopisch Nachweis einer Lymphangiosis carcinomatosa

Abgrenzung gegen Transsudate (Stauungsergüsse):
- **Exsudat:** Spez. Gewicht >1016, Proteingehalt >3 g/dl, Leukozyten $>10^3/mm^3$
- **Transsudat:** Die für Exsudat genannten Grenzwerte werden unterschritten.

Thorakoskopie und Pleurabiopsie: In vielen Fällen für die Klärung der Diagnose entscheidend (Tuberkulose, Tumor).

Therapie. Behandlung der Grundkrankheit. Bei stärkerer Beeinträchtigung der Atmung können mehrmalige Entlastungspunktionen oder eine Drainage erforderlich werden. Bei ausgedehnter Schwartenbildung chirurgische Dekortikation.

2.7.3 Pleuraempyem

Ätiologie. Eiteransammlungen im Pleuraraum kommen fast nur als Zweiterkrankung vor, am häufigsten als para- oder metapneumonisches Empyem. Weitere Ursachen sind: perforierter Lungenabszess, septische oder aseptische Lungenoperationen, Nahtdehiszenz nach Ösophagusoperationen, Infektion bei Drainagebehandlung eines nichteitrigen Pleuraergusses oder Pneumothorax, Lungentuberkulose, perforierende oder penetrierende Verletzungen, septische Metastasen (Staphylokokkensepsis). Als Erreger sind Aerobier und Anaerobier von Bedeutung: Staphylokokken, Klebsiella pneumoniae, E. coli, Bakteroides, Peptostreptokokkus, Proteus, Pseudomonas. Weniger häufig findet man Streptokokken und Pneumokokken oder die alleinige Besiedlung mit Candida albicans.

Pathogenese. Der Keimbesiedlung der Pleura folgt die Absonderung eines leukozyten- und fibrinreichen Exsudats, das durch Gerinnung gallertartig wird und in einen dicken Fibrinbelag übergeht, der die Pleurablätter verklebt. Einwandernde Fibroblasten verstärken die Wandhaftung. Zwischen verfestigten Arealen bleiben Eiteransammlungen bestehen (gekammertes Empyem). Unbehandelt erfolgt der Übergang in die chronische Phase mit Schrumpfung der Schwiele und Verkleinerung der befallenen Brustkorbhälfte, Mediastinalverziehung und Zwerchfellraffung. Der zentrale Anteil des Schwartensacks bleibt meistens mit Eiter gefüllt. Die wesentlichen Empyemfolgen für den Patienten sind: chronischer toxischer Infektherd (Amyloidoserisiko), Thoraxdeformität, restriktive Ventilationsstörung und sekundäres Cor pulmonale.

Klinik. Brustschmerz, Husten, später Fieber, Nachtschweiß, Leukozytose und Anstieg der Blutsenkung, auch Thrombozytose. Empyeme können sich als erkennbare Exazerbation einer Grundkrankheit entwickeln (meta- oder postpneumonisch), aber auch larviert, z.B. nach einer zirkumskripten Aspirationspneumonie, die nicht registriert wurde. Symptomarm und leicht zu übersehen sind Empyeme, die sich unter einer Antibiotikabehandlung entwickeln.

Diagnostik. Den entscheidenden Hinweis gibt das Röntgenbild, manchmal durch ein Computertomogramm zu ergänzen (Abb. 2.49). Man sieht homogene Pleuraverschattungen, die verschiebbar sind, auch gekammerte und hängende Ergüsse, im Spätstadium Pleuraschwarten. Sicherung der Diagnose durch gezielte Punktion. Weitere Abklärung durch bakteriologische Untersuchung einschließlich PCR. Steriler Eiter ist tuberkuloseverdächtig.

Therapie. Punktion bis zur vollständigen Entleerung. Bei Bakterienwachstum im Punktat Spül-Saug-Drainage am tiefsten Punkt. Zusätzlich systemische Antibiotikabehandlung nach Empfindlichkeit der Erreger. Beim gekammerten, nicht zu entleerendem Empyem Thorakotomie und Ausräumung.

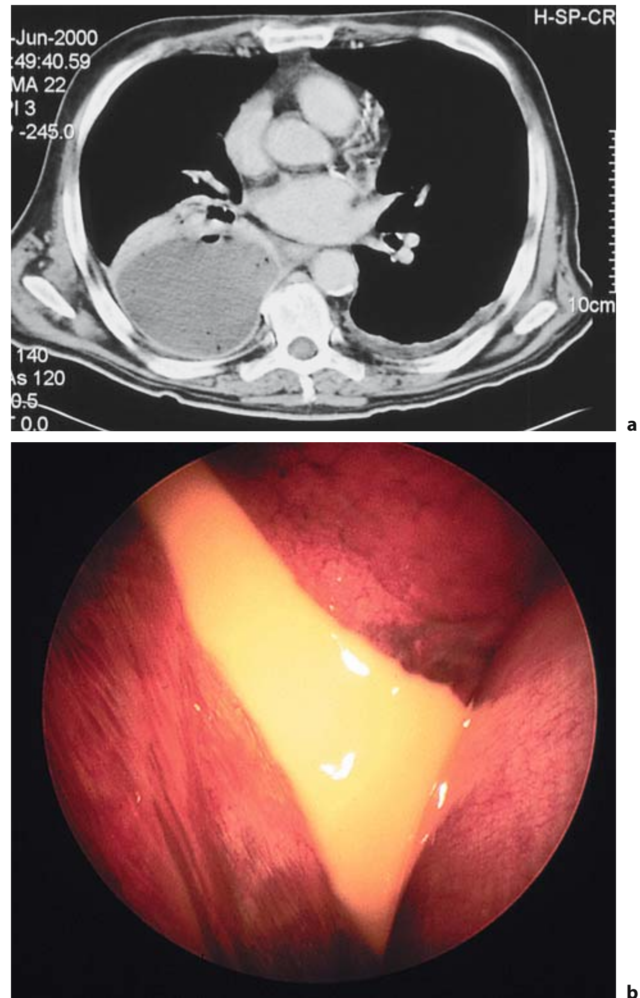


Abb. 2.49a, b. 42-jähriger Alkoholiker mit verschleppter Fiebersymptomatik und Ausbildung eines Empyems. **a** CT-Bild, **b** Bild der Thorakoskopie

2.7.4 Pleuraerguss

Physiologie. Die geringe physiologische Flüssigkeitsmenge im Pleuraspalt wird von der parietalen Pleura fortlaufend sezerniert und von der viszeralen Pleura rückresorbiert. Der niedrige Kapillardruck im Lungenkreislauf (5–10 mmHg) bewirkt bei einem onkotischen Druck des Plasmas von 28 mmHg, dass an der viszeralen Pleura ein Resorptionssog von etwa 20 mmHg entsteht. Makromoleküle und etwas Flüssigkeit werden über Lymphgefäße der parietalen Pleura abgeleitet, die sich im basalen und diaphragmalen Bereich in den Pleuraraum öffnen.

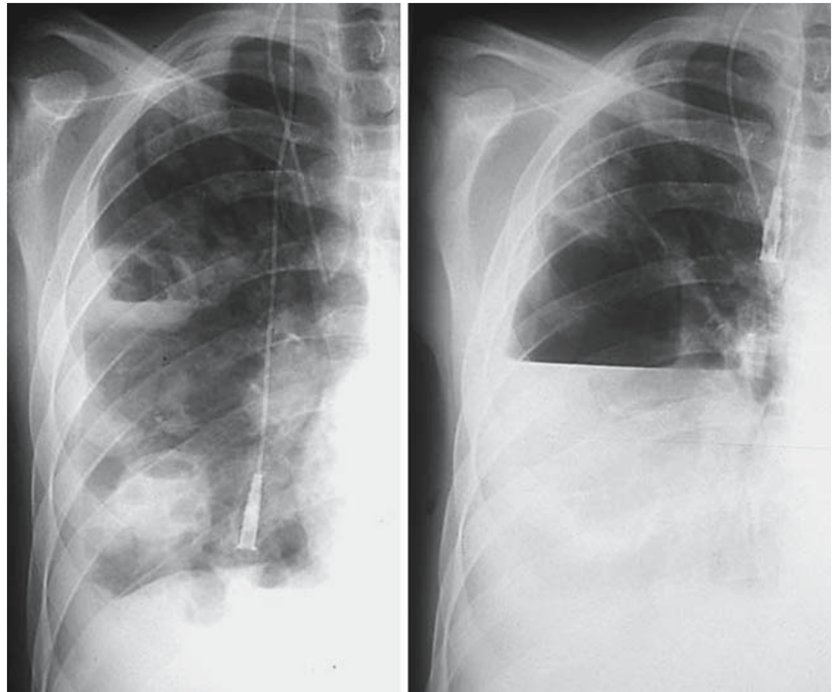


Abb. 2.50. Lungenabszess mit Empyem nach Pleuradurchbruch. Spiegelbildung durch Eindringen von Luft in den Pleuraraum (Pyopneumothorax). (Sammlung Prof. Jend)

Pathogenetische Klassifizierung. Bei den Pleuraergüssen unterscheidet man 2 Formen, die sich in ihrer Entstehung und Zusammensetzung unterscheiden:

- **Exsudat:** Entsteht in der erkrankten Pleura durch Steigerung der Kapillarpermeabilität der parietalen Pleura. Es hat einen erhöhten Eiweiß- und Zellgehalt und wird schlechter als die normale Pleuraflüssigkeit resorbiert.
- **Transsudat:** Entsteht in der gesunden Pleura, vor allem bei kardialer Stauung. Durch die Erhöhung des Kapillardrucks im großen Kreislauf wird die Sekretion der parietalen Pleura gesteigert, durch die Erhöhung des Kapillardrucks im gestauten kleinen Kreislauf gleichzeitig die Rückresorption der viszeralen Pleura herabgesetzt. Auch der Lymphabfluss ist vermindert. Bei Pleuraexsudaten durch Hypalbuminämie (Leberzirrhose, nephrotisches Syndrom) bewirkt der Abfall des onkotischen Drucks, dass die Flüssigkeitsfiltration aus der parietalen Pleura zunimmt und die Rückresorption durch die viszerale Pleura nachlässt.

Ätiologie. Exsudate entstehen durch Entzündungen der Pleura (Abb. 2.50) und bei Tumorbefall, Transsudate bei kardialer Stauung, Störungen des Lymphabflusses und bei Herabsetzung des onkotischen Drucks im Plasma (▶ pathogenetische Klassifizierung). Sonderfälle einer Flüssigkeitsansammlung sind der Hämatothorax (stumpfe oder penetrierende Verletzungen, Spontanpneumothorax, hämorrhagische Diathesen, Antikoagulanzienbehandlung) und der Chylothorax (Lymphabfluss aus dem Ductus thoracicus in den Pleuraspalt bei Verletzung oder Obstruktion des Duktus durch Fibrose oder Tumoren, selten bei Lymphangiomyomatose).

Klinik. Schmerzen bei Pleuritis und Tumorbefall. Ganz allgemein Atemnot durch die Behinderung der Respiration. Dazu die Symptome der Grundkrankheit.

Diagnostik. Lokalisation und Ausdehnung werden durch die Röntgenuntersuchung des Thorax erfasst. Abgrenzung vom Exsudat durch Punktatuntersuchung (▶ Kap. 2.7.2). Beim Vorliegen eines Exsudats führen folgende Untersuchungen diagnostisch weiter: Pleurabiopsie, zytologische Untersuchung (Tumorzellen, Eosinophile, auch Asbeststäbchen), Bakteriologie, Amylasebestimmung (erhöhte Werte bei Pankreatitis).

2.7.5 Pleuratumoren

Primäre Pleuratumoren

Pleurafibrom

Seltener lokalisierter gut abgekapselter Tumor, der meistens zufällig entdeckt wird. Gelegentlich besteht dumpfer Brustkorbschmerz. Oft sind Trommelschlegelfinger vorhanden. Chirurgische Entfernung ist in jedem Fall angezeigt, da manche der Tumoren sich wie langsam wachsende Malignome verhalten.

2

Malignes Mesotheliom

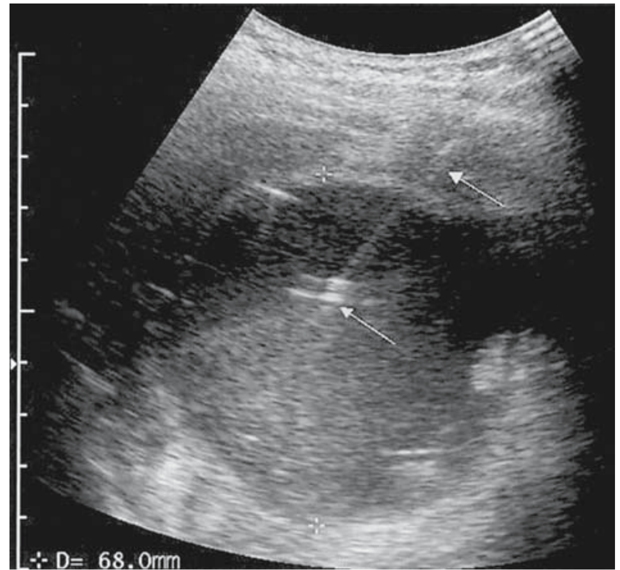
Sehr bösartiger, aggressiver Tumor, der selten in einer lokalisierten, dafür häufiger in einer diffusen Form vorkommt (Abb. 2.51). Enge Assoziation mit Asbest-Exposition. Unbehandelt überleben die meisten Patienten weniger als ein Jahr. Therapie verbessert die Prognose um einiges: Extrapleurale Pneumonektomie, danach Chemotherapie (Cisplatin) und Radiotherapie.

Metastatische Pleuratumoren

Kommen vor allem bei Mamma-, Pankreas-, Magen-, Uterus-, Ovarial-, Nieren- und Blasenkarzinomen vor. Am häufigsten ist das auf die Pleura übergreifende Bronchialkarzinom. Ein Pleurabefall bedeutet meistens Inoperabilität. Zytostatische Behandlung je nach Primärtumor, evtl. mit lokaler Instillation in den Pleuraraum.



a



b

Abb. 2.51. Pleuraerguss rechts bei einem Patienten mit langjährigem Asbestkontakt. Nach Ablassen des Ergusses im Ultraschall solide Raumforderung. Mittels ultraschall-gesteuerter Punktion Nachweis eines Mesothelioms

2.7.6 Mediastinitis

Definition. Entzündungsprozesse im Mediastinum, dem zwischen beiden Pleurahöhlen gelegenen Gebiet. Man unterscheidet einen vorderen und hinteren Anteil. Als Grenze wird die Hinterwand der Trachea angenommen. Im vorderen Anteil werden oberes und unteres Mediastinum unterschieden. Die Grenze liegt in Höhe der Bifurkation der Trachea.

Ätiologie und Pathogenese. Häufigste Ursachen sind Perforationen des Ösophagus durch Ulzera, Tumoren, Divertikel und instrumentelle Verletzungen (Endoskopie, Bougierung, postoperative Nahtinsuffizienz). Außerdem können Entzündungsprozesse vom Tracheobronchialsystem, der Lunge und der mediastinalen Pleura (Tumoren, Abszesse etc.), von den Halsweichteilen (peritonsillitischer Abszess, Halsphlegmonen) sowie von Sternum und Wirbelsäule (Osteomyelitis) auf das Mediastinum übergreifen.

Klinik.
Akute Mediastinitis: Äußerst bedrohliches Krankheitsbild mit Fieber, Tachykardie, Tachypnoe, Retrosternalschmerz, Schluckbeschwerden, Husten, Erbrechen und Singultus. Eine obere Einflussstauung (Thrombose der V. cava superior) und ein Mediastinalemphysem mit Aufsteigen in die Halsregion können hinzukommen.

Chronische Mediastinitis: Meistens nur mit geringen Beschwerden verbunden, vor allem Hustenreiz und retrosternale Sensationen. Mykose, Tuberkulose und Lues sind die Hauptursachen.

Diagnostik. Die Diagnose ergibt sich aus der Vorerkrankung und dem klinischen Bild, ergänzt durch die Röntgenuntersuchung des Thorax (Verbreiterung des Mediastinums) und des Ösophagus (mit wasserlöslichem Kontrastmittel). Die genaueste Darstellung erlaubt die Computertomographie.

Therapie. Bei akuter Mediastinitis Antibiotika und Drainage des Mediastinums nach kollateraler, parasternaler oder posteriorer Mediastinotomie. Hohe Letalität. Bei chronischer Mediastinitis Behandlung des Grundleidens.

2.7.7 Mediastinaltumoren

Klassifizierung. Im medizinischen Sprachgebrauch werden mit der Bezeichnung »Mediastinaltumor« alle raumfordernden Ge-

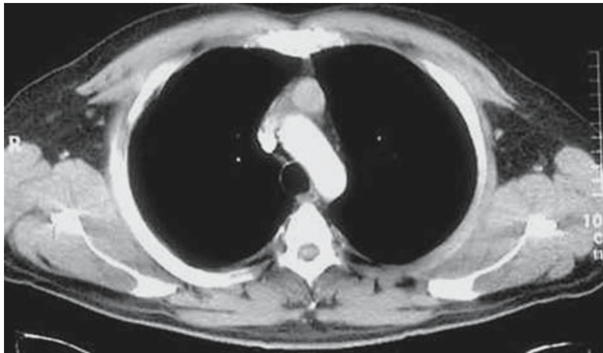


Abb. 2.52. Thymom im vorderen oberen Mediastinum (Sammlung Prof. Jend)

bilde im Mediastinum zusammengefasst, obwohl nicht alle Geschwülste sind. Sie stellen sich im Röntgenbild als umschriebene Verschattungen im Mediastinum dar und sind wie folgt zu unterteilen:

Vorderes oberes Mediastinum:
- **Retrosternale Struma:** Überwiegend durch einen Gefäßstrang mit der Schilddrüse verbunden, selten als aberrierende Struma isoliert.
- **Thymom:** Meistens gutartige, von epithelialen Zellen ausgehende Geschwülste, die noch T-Lymphozyten produzieren können (Abb. 2.52). Mit dem Durchbrechen der Kapsel werden sie maligne. **Paraneoplastische Syndrome:** Myasthenia gravis (10–15%), aplastische Anämie (5%), Thrombopenie und Leukopenie (30%), Hypogammaglobulinämie (5–10%). Nur in einem Drittel der Fälle bilden sich diese Manifestationen nach der Thymektomie zurück. In jedem Fall Totalresektion, zusätzlich evtl. kombinierte Chemotherapie.
- **Lipomatose:** Bei Adipositas, Kortikoidtherapie oder idiopathisch.
- **Aneurysma der Aorta ascendens:** ▶ Kap. 1.

Hilusbereich des Mediastinums: hiläre und mediastinale Lymphknotenvergrößerung bei malignen Lymphomen (Abb. 2.16b), Leukosen, Lymphknotenmetastasen pulmonaler und extrapulmonaler Primärtumoren. Ferner bei Sarkoidose und Tuberkulose.

Vorderes unteres Mediastinum: teratoide Tumoren (Dermoidzysten, Teratome), Perikardzysten.

Diaphragmaler Bereich des Mediastinum: Hiatushernien.

Hinteres oberes Mediastinum: neurogene Tumoren (Neurinome, Neurofibrome, Sympathogoniome, Sympathikoblastome).

Hinteres unteres Mediastinum: Bronchialzysten, paravertebrale Abszesse, Aneurysmen der Aorta descendens.

Klinik. Durch Verdrängung, Kompression oder Läsion benachbarter Strukturen können mediastinale Prozesse folgende Störungen hervorrufen:
- **Obere Einflussstauung:** Kompression oder Verschluss der V. cava superior mit Venenstauung und Zyanose der oberen Körperhälfte, sowie Anschwellung des Halses (Stoke-Kragen)
- **Husten, Stridor:** Kompression des Tracheobronchialsystems
- **Schluckstörungen:** Verdrängung und Kompression des Ösophagus
- **Heiserkeit:** Rekurrenslähmung
- **Horner-Symptomenkomplex:** Grenzstrangschädigung
- **Zwerchfellparese:** Phrenikuslähmung
- **Singultus:** Tumorinfiltration des Zwerchfells
- **Herzrhythmusstörungen:** Tumorinfiltration des Herzens, Vaguslähmung
- **Magen-Darm-Atonie:** Vaguslähmung.

Diagnostik.
Röntgenuntersuchung des Thorax: Die meisten raumfordernden Gebilde des Mediastinums werden durch die Standardaufnahmen in zwei Ebenen erfasst. Von den Thymomen entgehen nicht wenige dem Nachweis.

Computertomogramm: Indiziert bei abnormen Befunden im Standardröntgenbild, weil damit eine Unterscheidung zwischen Gefäßen, Zysten, Fettgewebe und Weichteilgewebe möglich ist. Sicherstes Zeichen der Gutartigkeit ist der Nachweis von Fettgewebe, das als Lipomatose häufig vorkommt. Außerdem ist durch das CT auch eine genaue Lokalisation möglich.

Weitere diagnostische Verfahren: Je nach der Lokalisation des Tumors und den klinischen Daten kommen in Betracht: Schilddrüsenszintigraphie, digitale Subtraktionsangiographie, Röntgenuntersuchung des Ösophagus, Bronchoskopie, Mediastinoskopie, Skalenus-Biopsie.

Therapie. Chirurgische Entfernung aller abgrenzbaren Tumoren, die Verdrängungserscheinungen bewirken. Bei malignen Prozessen Zytostatika und Röntgenbestrahlung, falls Operabilität nicht gegeben ist.

2.7.8 Lage- und Funktionsanomalien des Zwerchfells

Beidseitiger Zwerchfellhochstand

In den meisten Fällen durch Hochdrängung vom Abdomen her verursacht, z.B. bei Adipositas, Aszites, starker Lebervergrößerung, Schwangerschaft und sonstiger intraabdominaler Raumforderung. Ferner bei doppelseitiger Zwerchfelllähmung neurogener (Poliomyelitis, Polyradikulitis, amyotrophischer Lateralsklerose, Porphyrie) oder muskulärer (Myasthenia gravis, Muskeldystrophien, Curarevergiftung) Genese.

Einseitiger Zwerchfellhochstand

Verkleinerung einer Thoraxhälfte bzw. Volumenverminderung einer Lunge: Lungenembolie, Schrumpfungsprozesse.

Relaxatio diaphragmatica: Halbseitige Zwerchfellparese durch Phrenikusschädigung oder myogene Schwäche. Bei der Inspiration bewegt sich die gelähmte Seite (paradox) nach aufwärts (Rö.-Durchleuchtung mit Schnupfversuch).

Reflektorische Relaxatio: Subphrenischer Abszess, Pankreatitis, Tumorinfiltration.

Hochdrängung vom Abdomen ausgehend: Magen- oder Kolonüberblähung (Ileus), Lebertumoren oder Zysten, große Milztumoren.

Zwerchfelltumoren: Lipome, Fibrome und Neurofibrome, selten maligne Fibrosarkome.

3 Krankheiten der Nieren und ableitenden Harnwege

3.1 Die normale Nierenfunktion

3.1.1 Aufgaben der Nieren

Exkretion der Stoffwechselschlacken

Die Ausscheidung der im Organismus anfallenden Stoffwechselendprodukte (Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin etc.) erfolgt in der Niere nach zwei Prinzipien, durch **glomeruläre Ultrafiltration** und **aktive tubuläre Sekretion.**

Die Ausscheidung der harnpflichtigen Substanzen ist der empfindlichste Indikator der Nierenfunktion. Schon eine geringe Abnahme der Primärharnmenge lässt die Konzentration dieser Stoffe im Blut ansteigen.

Kontrolle über Volumen und Zusammensetzung der Körperflüssigkeiten

Im Zusammenwirken mit anderen Regulationseinrichtungen tragen die Nieren maßgebend dazu bei, dass folgende Parameter im physiologischen Bereich bleiben:

- extrazelluläres Flüssigkeitsvolumen, inklusive Blutvolumen
- Osmolarität der Körperflüssigkeiten
- Elektrolytkonzentration der Körperflüssigkeiten
- Wasserstoffionenkonzentration der Körperflüssigkeiten.

Für diese regulatorischen Funktionen besitzen die Nieren eine relativ große Reservekapazität, so dass es bei Nierenerkrankungen erst in fortgeschrittenen Stadien zu Ausfallserscheinungen kommt.

Endokrine Aktivität

Von den Nieren werden die folgenden für den Gesamtorganismus wichtigen Wirkstoffe gebildet:

- **Renin:** Enzymatische Komponente des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, das der Kreislaufstabilisierung dient und dabei auch an der Niere selbst angreift (▶ Kap. 1).
- **Erythropoetin:** Ein Glykoprotein, das als erythropoetisches Hormon die Stammzellen der Erythrozyten zur Proliferation stimuliert. Sein Ausfall bei schweren Nierenparenchymerkrankungen führt zur Anämie.
- **1,25-Dihydroxyvitamin D_3 (Calcitriol):** Die wirksame Form des Vitamin D, ein Hormon, das im proximalen Tubulusepithel aus 25-Hydroxyvitamin D_3 (Cholecalciferol) gebildet wird, gesteuert vom Parathormon. Es stimuliert die Resorption von Calcium- und Phosphationen aus dem Dünndarm. Bei schweren Nierenkrankheiten trägt sein Mangel entscheidend zur Entstehung der renalen Osteodystrophie bei (▶ unten).

3.1.2 Aufbau des Nephrons

Glomerulus

Kapillarnetz aus 20–40 Schlingen, die aus den Verzweigungen des Vas afferens hervorgehen, 5–8 Lobuli bilden und im Vas efferens

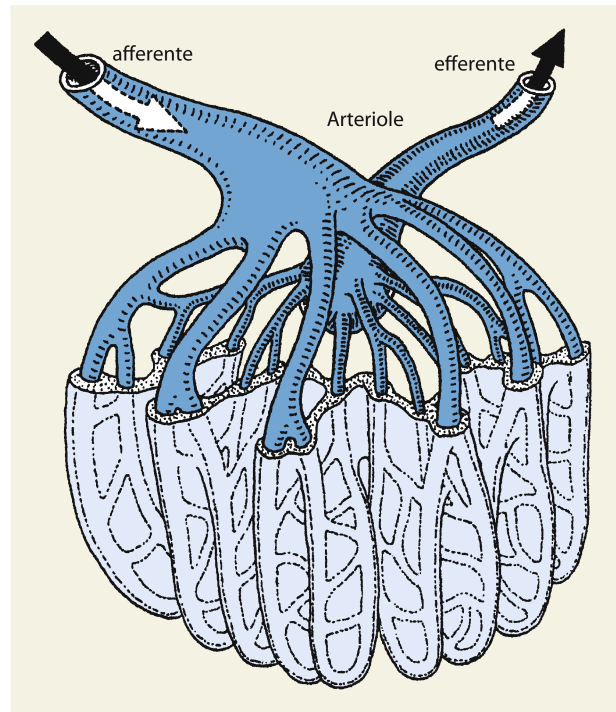


Abb. 3.1. Schema des Glomerulus

zusammenfließen (Abb. 3.1). Zwischen den Kapillarschlingen liegt das Mesangium (Bindegewebe). Umschlossen wird das Kapillarknäuel von der Bowman-Kapsel, deren viszerales Blatt die Glomeruluskapillaren bedeckt, während das parietale Blatt den Kapselraum nach außen begrenzt und in den proximalen Tubulus übergeht. Die Glomerulusmembran (Abb. 3.2) besteht aus 3 Schichten:

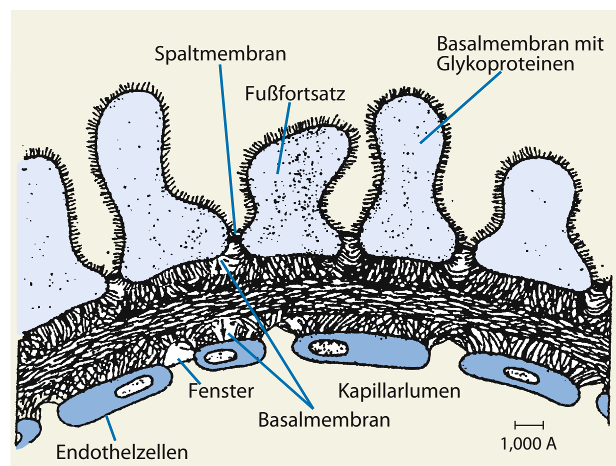


Abb. 3.2. Glomerulusmembran

- **Endothelzellschicht** mit Fensterung, die Blutzellen zurückhält
- **Basalmembran** mit anionischen Glykoproteinen, die als Proteinbarriere dient
- **Deckepithel**, bestehend aus Deckzellen (Podozyten), die mit ihren Fußfortsätzen die Kapillaroberfläche bedecken. Zwischen den Fußfortsätzen erstreckt sich eine dünne Membran, die auch Proteine zurückhält.

Die Glomerulusmembran hat die Eigenschaften eines Ultrafilters. Sie ist für Wasser und alle niedermolekularen Substanzen des Blutplasmas permeabel, im Normalfall aber für Proteine undurchlässig. Jede Niere hat ca. 1 Million Nephrone. Nach dem 40. Lebensjahr nimmt ihre Zahl jedes Jahrzehnt um ca 10% ab. Adaptive Veränderungen an den verbleibenden Nephronen gleichen diesen Verlust jedoch weitgehend aus.

Tubulus und Sammelrohr

In der Richtung des Harnflusses folgen aufeinander: **Kapselraum, proximaler Tubulus, Henle-Schleife, distaler Tubulus, Sammelrohr.** Die kortikalen Nephrone (in den äußeren zwei Dritteln der Rinde) haben kurze, die juxtamedullären Nephrone (im inneren Drittel der Rinde) lange Henle-Schleifen (Abb. 3.3). Auf 1 juxtamedulläres Nephron kommen etwa 4 kortikale Nephrone. Die Henle-Schleifen haben im absteigenden und im unteren Abschnitt des aufsteigenden Schenkels ein dünnes, im letzten Abschnitt, der in den distalen Tubulus übergeht, ein dickes Kaliber. Dieser entleert seinen Inhalt in ein initiales Sammelrohr, das in ein größeres gemeinsames Sammelrohr für mehrere Nephrone mündet. Die Sammelrohre repräsentieren das Nierenmark. Sie bilden die renalen Pyramiden, deren Basen gegen die Nierenrinde gerichtet sind, deren Spitzen als Nierenpapillen in die Nierenkelche hineinreichen.

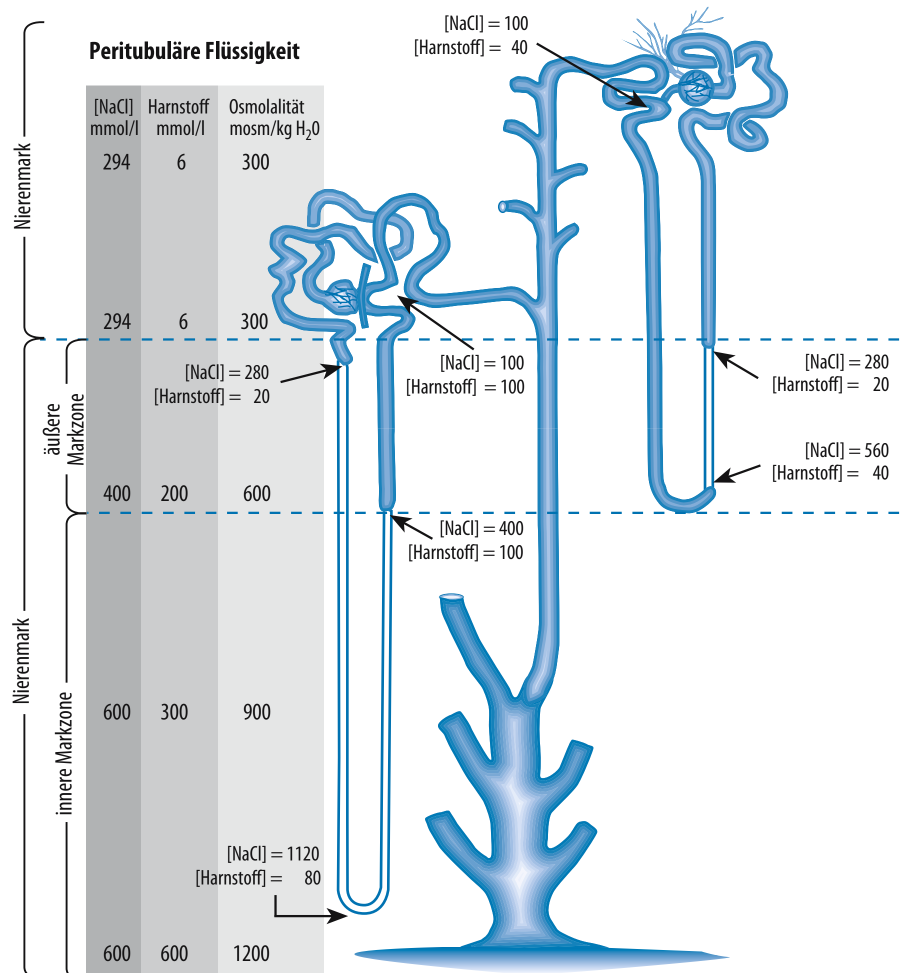


Abb. 3.3. Juxtamedulläres (links) und kortikales Nephron (rechts). In den Nephronsegmenten und im Interstitium von Rinde und Mark sind die Osmolarität und die Konzentrationen von Na^+ und Harnstoff angegeben. Die Molarität des Endharns wird durch ADH gesteuert

Juxtaglomerulärer Komplex

Besteht aus einem kurzen Segment des vorderen distalen Tubulus, das am Gefäßpol des Glomerulus zwischen Vas afferens und Vas efferens eingebettet ist, und den Gefäßen anliegt (Abb. 3.4). An der Kontaktstelle ist das Tubulusepithel durch hohe, schmale Zellen zur **Macula densa,** die Wand des Vas efferens in das Polkissen aus granulierten **juxtaglomerulären Zellen** umgestaltet, die auch in der Wand des Vas afferens vorhanden sind. Der juxtaglomeruläre Komplex dient der Feedback-Kontrolle der glomerulären Filtrationsrate. Ein Absinken der GFR führt zur Herabsetzung der NaCl-Konzentration im distalen Tubulus, die von den Makulazellen wahrgenommen wird. Sie geben dann wahrscheinlich durch Transmittersubstanzen zwei Signale ab, ein vasodilatorisches zum Vas afferens und ein die Reninsekretion stimulierendes an die juxtaglomerulären Zellen. Das freigesetzte Renin führt zur Bildung von Angiotensin II, das konstriktorisch auf das Vas efferens wirkt. Dilatation des Vas afferens und Konstriktion des Vas efferens steigern den glomerulären Filtrationsdruck und damit die Ultrafiltration.

Blutversorgung

Obwohl auf die Nieren nur 0,5% des Körpergewichts entfallen, erhalten sie zusammen 20–25% des Herzminutenvolumens, bei einem 70 kg schweren Mann etwa 1200 ml/min. Die aus der Aorta abgehende A. renalis teilt sich ventral des Nierenbeckens in 5 Hauptäste, die als Aa. interlobares jeweils zwischen zwei Pyramiden rindenwärts ziehen und sich an der Rinden-Mark-Grenze in bogenförmig verlaufende Aa. arcuatae aufzweigen. Von diesen gehen senkrecht zur Oberfläche zahlreiche Aa. interlobulares ab, deren kleine Äste in die Vasa afferentia auslaufen. Nach dem ersten Kapillargebiet im Glomerulus, das der Ultrafiltration dient, fließt das Blut über das Vas efferens in ein zweites, das sich entlang der Tubuli ausbreitet und den rückresorbierten Anteil des Glomerulusfiltrates aufnimmt. Aus dem Kapillargebiet der proximalen Tubuli entspringen die Vasa recta, muskelfreie Kapillaren, die entlang der haarnadelförmigen Henle-Schleifen verlaufen und in die Venen einmünden. Sie haben eine wichtige Funktion bei der Harnkonzentrierung.

3.1.3 Mechanismus der Harnbildung

Glomeruläre Filtration

Filtrationsrate

Die glomeruläre Filtrationsrate ist das von beiden Nieren in einer Minute gebildete Glomerulusfiltrat. Normalwert: 125 ml/min. Von dem die Glomeruli durchströmenden Blutplasma werden 19% (Filtrationsfraktion) in die Bowman-Kapsel filtriert.

Filtrationsdruck

Die treibende Kraft für die Filtration beträgt etwa 10 mmHg. **Berechnung:** hydrostatischer Druck in den Glomeruluskapillaren (60 mmHg) minus kolloidosmotischer Druck des Blutplasmas (32 mmHg) minus hydrostatischer Druck in der Bowman-Kapsel (18 mmHg).

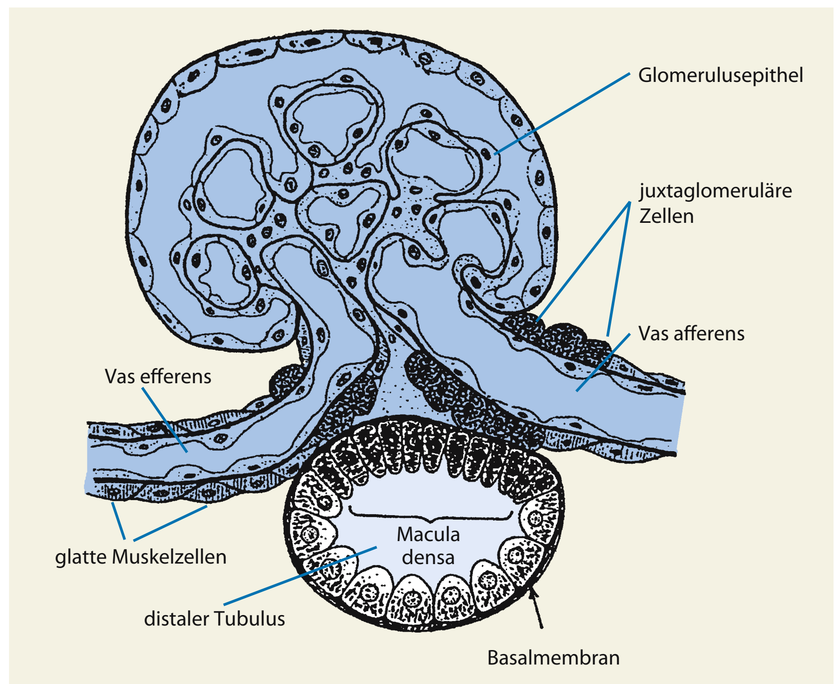


Abb. 3.4. Juxtaglomerulärer Komplex

Zusammensetzung des Glomerulusfiltrates

Zell- und proteinfreies Ultrafiltrat des Plasmas, das im übrigen fast die gleiche Zusammensetzung wie das Plasma hat. Nicht filtriert werden proteingebundene Substanzen wie Fettsäuren und etwa die Hälfte der Calciumionen. Der Proteingehalt liegt unter 0,03 g/l.

Plasma-Load und tubuläres Load

Das Plasma-Load einer Substanz ist die Gesamtmenge dieser Substanz, die in einer Minute durch die Nieren fließt. Beispiel: Bei einer Glukosekonzentration im Plasma von 100 mg/100 ml und 600 ml Plasmafluss pro Minute beträgt das Plasma-Load für Glukose 600 mg/min. Das tubuläre Load ist die Fraktion des Plasma-Loads, die mit dem Glomerulusfiltrat abfiltriert wird. Bei einem Glomerulusfiltrat von 125 ml/min und einer Glukosekonzentration von 100 mg/l00 ml Plasma beträgt das tubuläre Load der Glukose 125 mg/min. Das tubuläre Load gibt an, welche Menge einer Substanz pro Minute in den Primärharn (Glomerulusfiltrat) ausgeschieden wird.

Regulation der glomerulären Filtrationsrate

Autoregulation der glomerulären Filtrationsrate: Auch bei starken Schwankungen des systolischen Blutdrucks bleibt die glomeruläre Filtrationsrate weitgehend konstant. Dazu trägt in erster Linie der beschriebene juxtaglomeruläre Komplex bei. Er bewirkt eine Steigerung der glomerulären Filtrationsrate (GFR), wenn die NaCl-Konzentration im distalen Tubulus absinkt und eine renale Vasokonstriktion mit Abnahme der GFR, wenn die NaCl-Konzentration im distalen ansteigt. Das geschieht wahrscheinlich durch Reninfreisetzung im Vas afferens. Schon ein geringer Anstieg der GFR bei Blutdruckanstieg genügt, um die Diurese zu verstärken (Pressure-Diurese).

Myogene Autoregulation der renalen Blutflusses und GFR: Es gibt Hinweise darauf, dass ein myogener Mechanismus existiert, der bei Blutdruckanstieg über Dehnungsrezeptoren eine Konstriktion, bei Blutdruckabfall eine Dilatation des Vas afferens induziert.

Nervale Regulation: Die Nieren werden ausschließlich vom Sympathikus innerviert. In Ruhe ist der Sympathikustonus in den Nierengefäßen minimal. Im Rahmen der Blutdruckregulation bei körperlicher Belastung kommt es durch gesteigerte Sympathikusaktivität auch zur renalen Vasokonstriktion. Die sympathikusinduzierte Vasokonstriktion des Vas afferens dominiert über die Autoregulation. Sie reduziert den renalen Blutfluss und die glomeruläre Filtrationsrate. Da der Sympathikus auch das Vas efferens kontrahiert, bleibt ein stärkeres Absinken der glomerulären Filtrationsrate aus. Bei intensiver Sympathikusstimulation (z.B. im Kreislaufschock) wird eine zu weitgehende Drosselung der Nierenperfusion durch lokale Freisetzung vasodilatierender Prostaglandine (PGE_2) verhindert. Inhibitoren der Prostaglandinsynthese wie Indomethacin können in solchen Situationen die Nierenfunktion dramatisch verschlechtern.

Rückresorption und Sekretion im proximalen Tubulus

Rückresorbiert werden 65% des filtrierten Loads von Wasser, Na^+ und etwas weniger von Cl^-. Dabei bleibt die Osmolarität mit 300 mosmol/kg H_2O auf dem Wert des Blutplasmas. Vollständig rückresorbiert werden alle nutritiv wichtigen Stoffe (Glukose, Aminosäuren, Acetacetat, Proteine, Vitamine). Eine Rückresorptionssperre besteht für Kreatinin, Inulin und Paraaminohippursäure (PAH). Harnstoff wird langsamer rückresorbiert als Wasser und dadurch angereichert. Sezerniert werden H-Ionen, Kreatinin und PAH. Mechanismen sind:

Primäre aktive Rückresorption

Treibende Kraft für die gesamte Rückresorption ist der aktive (energieverbrauchende) Na^+-Transport aus den Tubuluszellen in die peritubuläre Flüssigkeit. Er erfolgt durch die in der basalen und basolateralen Zellmembran lokalisierte Na^+/K^+-Pumpe, ein Carrierprotein, das simultan 3 Na^+ nach außen und 2 K^+ ins Zellinneren befördert. Die Energie für diesen Prozess wird durch die Spaltung von ATP in ADP gewonnen, wobei das Carrierprotein als ATPase fungiert.

Sekundäre aktive Rückresorption

Energiequelle ist der durch den aktiven Na^+-Transport entstandene Na^+-Konzentrationsgradient zwischen Tubuluslumen und dem Innern der Tubuluszellen. Er repräsentiert gespeicherte Energie, die den Transport von Na^+ aus dem Tubuluslumen in die Tubulusepithelien ermöglicht. Die Na^+-Passage in die Tubuluszellen besorgt eine andere Art von Na^+-Carriern, die zugleich Glukose, Aminosäuren oder Phosphat binden und mit Na^+ in die Tubuluszellen transportieren (Co-Transport), wobei für jede dieser Substanzen spezifische Carrier existieren. Glukose, Aminosäuren und Phosphate diffundieren danach in die peritubuläre Flüssigkeit, die im Bulk-Fluss von den peritubulären Kapillaren aufgenommen werden, analog dem generellen Einstrom interstitieller Flüssigkeit in den venösen Abschnitt der Kapillaren. Für Glukose, Aminosäuren und Phosphat gibt es tubuläre Transportmaxima, für Na^+ nicht.

Passive Rückresorption (Rückdiffusion)

Das Wasser diffundiert sehr schnell teils durch die Schlussleisten, teils transzellulär aus dem Tubuluslumen zurück, getrieben vom osmotischen Gradienten, den der aktive Na^+-Transport erzeugt. Aus dem durch die Schlussleisten fließenden Wasser werden auch Na^+, K^+, Cl^- K^+, Ca^{++} und Mg^{++} passiv rückresorbiert.

Rückdiffusion von Harnstoff

In keinem Nephronabschnitt wird Harnstoff aktiv rückresorbiert. Er diffundiert aber passiv nach außen, wenn seine Konzentration im proximalen Tubulus durch die Wasserrückresorption steigt. Am Ende des proximalen Tubulus sind etwa 40% der filtrierten Harnstoffmenge rückdiffundiert unter Anstieg der Harnstoffkonzentration in der Tubulusflüssigkeit von 6 auf 20 mmol/l.

Etwas Harnstoff scheint im dritten Abschnitt des proximalen Tubulus sezerniert zu werden.

Sekretion von H^+

Ihr liegt anders als im distalen Tubulus kein aktiver Transport, sondern ein Counter-Transport gegen Na^+ zugrunde. Durch das Enzym Carboanhydrase werden CO_2 und H_2O in H^+ und HCO_3^- überführt, indem das Enzym ein OH^- mit CO_2 zu HCO_3^- verbindet. Ein spezielles Carrierprotein im Bürstensaum transportiert Na^+ entlang seinem Konzentrationsgradienten in die Zelle und H^+ in die Tubulusflüssigkeit. Das in der Zelle entstehende HCO_3^- (Bikarbonat) wird rückresorbiert. In der Tubulusflüssigkeit kommt es zur Reaktion $H^+ + HCO_3^- \rightarrow CO_2 + H_2O$, so dass per Saldo eine Bikarbonatrückresorption stattfindet.

Ausscheidung organischer Säuren und Basen

Durch aktiven Transport sezerniert, werden organische Anionen und Kationen aus der peritubulären Flüssigkeit, in die sie durch Diffusion aus den peritubulären Kapillaren gelangen. Der aktive Transportschritt erfolgt an der basolateralen und basalen Membran der Tubuluszellen, in der sich spezielle Transporter für organische Kationen (OCT) und Anionen (OAT) befinden, deren molekulare Analyse nach gelungener Klonierung bereits weit fortgeschritten ist. Den Übertritt aus den Tubuluszellen in die tubuläre Flüssigkeit besorgen Membrantransporter vom ABC-Typ. Von glomerulär filtrierten organischen Säuren und Basen kann der undissoziierte Anteil analog dem Harnstoff in die peritubulären Kapillaren zurückdiffundieren, der ionisierte Anteil wird ausgeschieden.

Prototyp einer organischen Säure ist die Paraaminohippursäure (PAH). Sie liegt im Plasma und in allen Tubulussegmenten als Anion vor und wird bei einer Tubuluspassage aus dem Plasma vollständig eliminiert: Ein Teil durch Ultrafiltration, der Rest durch aktiven Transport aus der peritubulären Flüssigkeit. Folglich ist die PAH-Clearance ein Maß für den effektiven Nierenplasmastrom (▶ unten).

Eine Sonderstellung hat die Harnsäure. Sie wird im proximalen Tubulus nach der Ultrafiltration rückresorbiert, danach zu 50% sezerniert, weiter distal erneut rückresorbiert und danach nochmals sezerniert. In den Endharn gelangen etwa 10% der glomerulär filtrierten Menge. Probenecid ist ein Hemmstoff des sekretorischen Systems für organische Säuren. Es kann zum Beispiel die tubuläre Sekretion von Penicillin verzögern und damit seine Wirkungsdauer verlängern.

Pinozytose

Im proximalen Tubulus werden Proteine durch Pinozytose in die Zellen aufgenommen und intrazellulär proteolytisch gespalten. Die anfallenden Aminosäuren werden rückresorbiert.

Rückresorption in der Henle-Schleife

Der absteigende Schenkel ist hochpermeabel für Wasser und wenig permeabel für gelöste Substanzen. In diesem Abschnitt werden 20% des Primärharns rückresorbiert. Dabei steigt die Osmolarität an.

Der dünne und der dicke Abschnitt des aufsteigenden Schenkels sind für Wasser völlig impermeabel. Hier findet, am stärksten im dicken Teil, eine intensive aktive Na^+-Rückresorption statt, mit einem Carrier der je 4 Ionen ins Zellinnere transportiert (Symport): 1 Na^+, 1 K^+ und 2 Cl^-, was ein Absinken der Osmolarität auf 100 mosmol/l zur Folge hat.

Im Interstitium des Nierenmarks reichert sich das von den aufsteigenden Schenkeln der juxtaglomerulären Henle-Schleifen rückresorbierte NaCl an, weil es von den langsam durchströmten Vasa recta sehr verzögert abtransportiert wird. Die hohe NaCl-Konzentration im Interstitium bewirkt, das dem absteigenden Schenkel der Henle-Schleife laufend Wasser entzogen wird und in den aufsteigenden Schenkel Harn mit deutlich erhöhter Osmolarität gelangt. Trotz erhöhter Konzentration wird das NaCl hier wieder weitgehend rückresorbiert, womit die NaCl-Konzentration im Interstitium weiter zunimmt. Der Vorgang wiederholt sich, und durch dieses Gegenstromsystem wird im Interstitium des Nierenmarks ein vertikaler hyperosmotischer Gradient errichtet, der zur Papille hin ansteigt. Zu seiner Verstärkung trägt erheblich die Rückdiffusion von Harnstoff aus den medullären Sammelrohrabschnitten bei, der für Harnstoff selektiv permeabel ist. Der Harnstoff diffundiert dann in den dünnen Abschnitt der Henle-Schleife und zirkuliert durch den distalen Tubulus in das Sammelrohr zurück (Rezirkulation des Harnstoffs). So wird im papillennahen Interstitium des Nierenmarks eine Osmolarität von 1200 mosmol erreicht. Der hyperosmotische Gradient liefert die Energie für die gesteuerte Wasserrückresorption aus dem Sammelrohr.

Rückresorption und Sekretion im distalen Tubulus und kortikalen Sammelrohr

Vorderer Abschnitt: Impermeabel für Wasser. Aktive Na^+-Rückresorption mit einem Carrier der Na^+ zusammen mit Cl^- in die Zellen transportiert (Na^+-Cl^--Symport). Die Osmolarität der Tubulusflüssigkeit sinkt noch weiter ab.

Hinterer Abschnitt und kortikales Sammelrohr: Sie weisen 2 Zelltypen auf: Hauptzellen und Zwischenzellen. Von den **Hauptzellen** wird durch die Na^+/K^+-ATPase an der basolateralen Membran Na^+ aktiv rückresorbiert. Das in die Zellen gepumpte K^+ diffundiert in das Tubuluslumen, was einer Sekretion gleichkommt. Na^+- Rückresorption und K^+-Sekretion werden durch Aldosteron gesteigert. Die **Zwischenzellen** sezernieren aktiv H^+ (mittels spezifischer ATPase) und resorbieren HCO_3^-. Durch säuredichte Schlussleisten wird die Rückdiffusion von H^+ verhindert. Zusätzlich gibt es einen ATP-getriebenen Austauscher, der H^+ gegen K^+ in die tubuläre Flüssigkeit transportiert. Die Protonenpumpe kann den pH-Wert des Harns bis auf 4,5 senken. Die Permeabilität für Wasser wird durch ADH kontrolliert. Auch die Protonenpumpen werden durch Aldosteron stimuliert.

3

Rückresorption und Sekretion im medullären Sammelrohr

Aus den medullären Sammelrohren werden etwa 10% des Primärharns rückresorbiert, rund 18 Liter pro Tag. Die Rückresorptionsrate wird durch das antidiuretische Hormon des Hypophysenhinterlappens (ADH) gesteuert, das die medullären Sammelrohre für Wasser permeabel macht. Die Energie für die Wasserrückresorption liefert der hohe osmotische Druckgradient zwischen dem Interstitium des Nierenmarks und der Flüssigkeit in den Sammelrohren. Das spezifische Gewicht des ausgeschiedenen Urins kann zwischen 1002 und 1032 variieren. Ein hohes Konzentrationsvermögen zeigt an, das die Nierenfunktion normal ist. Bei Niereninsuffizienz hat der Urin die Osmolarität des Plasmas (300 mosmol) und ein spezifisches Gewicht von 1010 (Isostenurie). Auch die Ausscheidung eines verdünnten Urin ist eine mit Energieverbrauch verbundene Nierenleistung.

Die medullären Sammelrohre sind selektiv permeabel für Harnstoff, der im Sammelrohr stark konzentriert ist und ins Interstitium diffundiert. Wie bereits erläutert, trägt er wesentlich zum hohen osmotischen Druck im Interstitium bei.

Das medulläre Sammelrohr ist auch ein Ort der aktiven H^+-Sekretion durch die vom Aldosteron gesteuerte Protonenpumpe.

3.1.4 Volumen- und Osmoregulation

Volumina der Körperflüssigkeiten

Gesamtvolumen

Bei schlanken Menschen 70%, bei adipösen 50% des Körpergewichtes. Muskulatur enthält 75%, Fettgewebe nur 10% Wasser.

Extrazelluläre Flüssigkeit

Alle Flüssigkeit außerhalb der Zellen. Anteil am Gesamtkörperwasser 45%. Umfasst folgende Kompartimente:

- **Blutplasma:** 7,5% des Gesamtkörperwassers
- **interstitielle Flüssigkeit:** 20% des Gesamtkörperwassers
- **transzelluläre Flüssigkeit:** Flüssigkeit in epithelialisierten Räumen (zerebrospinale, intraokuläre, pleurale, perikardiale, peritoneale, synoviale Flüssigkeit und Verdauungssäfte): Im Nüchternzustand 2,5% des Gesamtkörperwassers
- **Flüssigkeit in den Knochen:** 7,5% des Gesamtkörperwassers
- **Flüssigkeit im dichten Bindegewebe:** 7,5% des Gesamtkörperwassers.

Intrazelluläre Flüssigkeit

Die Flüssigkeit in allen Körperzellen: 55% des Gesamtkörperwassers.

Elektrolytkonzentrationen in der extrazellulären und intrazellulären Flüssigkeit

Wie aus der Tab. 3.1 ersichtlich, ist Na^+ das dominierende Kation der extrazellulären Flüssigkeit und bestimmt daher weitgehend dessen Osmolarität. Intrazellulär ist K^+ das vorherrschende Kation. Die Konzentrationsgradienten der Kationen werden durch die in den Zellmembranen lokalisierte Na^+/K^+-ATPase erzeugt. Den extrazellulären Anionen Cl^- und $HCO3^-$ entsprechen intrazellulär Phosphate und anionische Proteine.

Tabelle 3.1. Elektrolytkonzentrationen in der extrazellulären Flüssigkeit (in mmol/l)

Elektrolyte	Extrazelluläre Flüssigkeit	Intrazelluläre Flüssigkeit
Na^+	142	10
K^+	4	140
Ca^{++}	2,4	0,0001
Mg^{++}	1,2	58
Cl^-	103	4
$HCO3^-$	28	10
Phosphate	4	75
$SO4^{--}$	1	2

Kontrolle des Blutvolumens und der extrazellulären Flüssigkeit

Reaktion auf Volumenverluste

Der mit dem Absinken des Blutvolumens verbundene Blutdruckabfall löst folgende **Kompensationsmechanismen** aus: Absinken der glomerulären Filtrationsrate durch Sympathikus-stimulierte Konstriktion des Vas afferens, etwas weniger auch des Vas efferens → Steigerung der Na^+- und Cl^--Rückresorption im proximalen Tubulus → Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems am juxtaglomerulären Komplex → Steigerung der Na^+-Rückresorption mit sekundärer Rückresorption von Cl^- und Wasser (durch Angiotensin II im proximalen, durch Aldosteron im distalen Tubulus) → Anstieg der extrazellulären Flüssigkeit und des Blutvolumens → Normalisierung des Blutdrucks.

Außerdem bewirkt starker Blutdruckabfall über einen Barorezeptorreflex, dass die ADH-Sekretion gedrosselt wird. Das führt zu intensiver Wasserrückresorption in den medullären Sammelrohren, die ebenfalls das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen ansteigen lässt.

Reaktion auf Hypervolämie

Durch autoregulatorische Vasokonstriktion kommt es zum Anstieg des arteriellen Blutdrucks der eine Diuresesteigerung bewirkt und damit Hypervolämie und Hypertonie beseitigt. Mechanismus der sog. Pressure Diurese sind: Blutdruckanstieg → Anstieg des hydrostatischen Drucks in den Glomeruluskapillaren und in den peritubulären Kapillaren → die im proximalen Tubulus rückresorbierte Elektrolytlösung (Na^+, Cl^-, H_2O) kann nur unvollständig in die peritubulären Kapillaren abfließen → Anstieg des hydrostatischen Drucks im Interstitium → Rückdiffusion von NaCl und Wasser durch die Schlussleisten ins Tubuluslumen → vermehrte Ausscheidung von NaCl und Wasser in den Urin. Hinzu kommt eine Drosselung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems.

Osmotischer Druck der Körperflüssigkeiten

Osmolalität

Molare Konzentration aller osmotisch wirksamen Teilchen pro kg Wasser. Gemessen durch Bestimmung der Gefrierpunktserniedrigung (kryoskopisch). **Normalwert im Plasma:** 300 mosmol/kg H_2O.

Osmolarität

Molare Konzentration aller osmotisch wirksamen Teilchen im Liter der Lösung. Hier geht das Teilchenvolumen in die Menge von einem Liter ein. Da ein Liter Plasma nur 940 ml Wasser enthält, beträgt seine Osmolarität 300×0,940 = 282 mosmol/l. Die Osmolarität des Serums kann aus der Natriumkonzentration berechnet werden, da Na^+ das dominierende Kation des Serum ist: Osmolarität = (Na-Konzentration in mval/l + 5)×2. Die Osmolarität des Plasmas ist mit der Osmolarität der extrazellulären Flüssigkeit gleichzusetzen.

Hypernatriämie bedeutet stets Hyperosmolarität, Hyponatriämie stets Hypoosmolarität der extrazellulären Flüssigkeit.

Wasserverteilung

Da die Zellwände im Körper für Wasser permeabel sind, herrscht im intrazellulären Raum die gleiche Osmolarität wie im extrazellulären. Harnstoff und Substanzen, die ebenso wie Wasser frei durch Zellmembranen diffundieren, erhöhen die Osmolarität im intra- und extrazellulären Kompartiment ohne einen osmotischen Gradienten zu erzeugen. Ein solcher entsteht nur, wenn die Zellmembranen für gelöste Stoffe impermeabel sind, deren Konzentration in einem Kompartiment ansteigt. Nimmt die Na^+-Konzentration in der extrazellulären Flüssigkeit zu und damit auch ihre Osmolarität, so entsteht ein osmotischer Gradient, der Wasser von innen nach außen treibt, bis die Osmolarität auf erhöhtem Niveau in beiden Kompartimenten gleich ist. Bei Hyponatriämie strömt Wasser zum osmotischen Ausgleich in die Zellen und führt auch im intrazellulären Kompartiment zur Hypoosmolarität. Um in den Körperzellen einen normalen osmotischen Druck aufrechtzuerhalten ist es also notwendig, die Osmolarität der extrazellulären Flüssigkeit im normalen Bereich zu halten.

Osmoregulation

Hypothalamische Osmorezeptoren sind mit den hypothalamischen Durstzentren und den benachbarten ADH-sezernierenden hypothalamischen Neuronen verbunden, deren granulabeladene Neuriten im Hypophysenhinterlappen enden.

Reaktion auf Hyperosmolarität des Plasmas

Osmotischer Wasserentzug aus den Neuronen mit osmoregulatorischer Funktion → Steigerung der Impulsrate der Osmorezeptor-Neurone → Steigerung der ADH-Sekretion (und damit der Wasserrückresorption im hinteren Abschnitt der distalen Nephrone und in den medullären Sammelrohren) und des Durstes (und damit der oralen Wasserzufuhr) → Normalisierung der Plasmaosmolarität.

Reaktion Hypoosmolarität des Plasmas

Osmotische Wasseraufnahme und Schwellung der Osmorezeptor-Neurone → Herabsetzung der Impulsrate der Osmorezeptoren → Hemmung der ADH-Sekretion (mit Steigerung der Wasserausscheidung der Nieren) und des Durstes → Normalisierung der Plasmaosmolarität.

Barorezeptoreffekt auf ADH-Sekretion und Durstzentrum

Von den venösen und arteriellen Barorezeptoren die auf Dehnungsreize in den Gefäßen ansprechen und deshalb als Volumenrezeptoren wirken, gehen hemmende Impulse zu den medullären Kreislaufzentren. **Reaktion auf erhebliche Volumenverluste:** Abnahme des Plasmavolumens → Herabsetzung der Impulsrate der Barorezeptoren → reflektorische Steigerung der ADH-Sekretion und des Durstes → Rückkehr des Plasmavolumens zur Norm durch Abnahme der renalen Wasserausscheidung und Steigerung der Wasserzufuhr durch Trinken.

Die Osmorezeptoren sind sensitiver (Reaktion der ADH-Sekretion bei Osmolaritätsänderung um 1%) als die Barorezeptoren (Reaktion der ADH-Sekretion bei Abweichung des Plasmavolumens um 10%), deren Reaktion jedoch stärker ist. So stimuliert ein sehr niedriges Plasmavolumen Durst und ADH-Sekretion auch, wenn gleichzeitig eine Hypoosmolarität des Plasmas vorliegt.

Volumenkontrolle dominiert über Osmoregulation.

Kontrolle der Wasserbilanz

An den geringen Tagesschwankungen des Körpergewichts erkennt man, dass der Organismus seinen Flüssigkeitsbestand in engen Grenzen konstant hält. Um das zu erreichen, müssen vor allem Zufuhr und Ausscheidung des Wassers im Gleichgewicht gehalten werden. Das geschieht durch die Nieren im Zusammenwirken mit dem Durstzentrum und dem Osmorezeptor-ADH-System.

Normale Wasserbilanz

Wasserzufuhr: Sie erfolgt aus 3 Quellen:
- Wassergehalt der Nahrung (800–1000 ml/Tag)
- Oxydationswasser aus dem Stoffwechsel der Kohlenhydrate (300–400 ml/Tag)
- Trinkwasser (im Durchschnitt 1000–2000 ml/d, sehr variabel).

Wasserabgabe: Sie erfolgt auf 4 Wegen:
- insensible Wasserverluste durch Perspiratio insensibilis und Anfeuchtung der Atemluft (800–1000 ml/Tag)
- Schweißabsonderung (abhängig von Außentemperatur und körperlicher Aktivität, zwischen 200 und 8000 ml schwankend)
- Wasserausscheidung mit dem Stuhl (100–200 ml/Tag, bei Diarrhö mehrere Liter)

- Wasserausscheidung durch die Nieren (1000–2000 ml/Tag, sehr variabel).

Renale Ausscheidung von Wasserüberschüssen

Die orale Resorption überschüssigen Wassers führt zum Absinken der Plasmaosmolarität, das sehr gering bleibt, weil sofort die Gegenregulation einsetzt: Hypoosmolarität des Plasmas → Wasseraufnahme der Osmorezeptorneuronen im Hypothalamus → Drosselung der ADH-Sekretion → Drosselung der Wasserpermeabilität der medullären Sammelrohre → Steigerung der renalen Wasserausscheidung.

Renale Wasserkonservierung

Wasserentzug bewirkt einen Anstieg der Plasmaosmolarität mit folgenden Konsequenzen: Wasserentzug aus den Osmorezeptorneuronen → Stimulation der ADH-Sekretion → Steigerung der Wasserpermeabilität der medullären Sammelrohre mit Wasserrückresorption → Ausscheidung eines konzentrierten Urins. Zugleich wird durch die Osmorezeptoren das hypothalamische Durstzentrum stimuliert.

Regulation der Osmolarität und der Natriumkonzentration der extrazellulären Flüssigkeit

Die Osmolarität der extrazellulären Flüssigkeit wird in sehr engen Grenzen konstant gehalten, da sie für die Funktionen des Organismus fundamental wichtig ist. Die Kontrolle der Osmolarität ist gleichbedeutend mit der Kontrolle der Na^+-Konzentration, da diese mit den zugehörigen Anionen, weitestgehend die Osmolarität bestimmt. Die Regulation obliegt fast ausschließlich dem Durstzentrum und dem Osmorezeptor-ADH-System. Angiotensin II und Aldosteron haben nur einen minimalen Einfluss auf die Plasmaosmolarität, da sie mit der Na^+-Rückresorption die Rückresorption von Wasser steigern, so dass sich an der Natriumkonzentration in der extrazellulären Flüssigkeit kaum etwas ändert.

Reaktion auf Anstieg der Natriumkonzentration des Plasmas

Sofortige ADH-Ausschüttung mit Steigerung der Wasserrückresorption aus den medullären Sammelrohren. Zusätzliche Stimulation des Durstzentrums.

Reaktion auf Absinken der Natriumkonzentration des Plasmas

Sofortige Drosselung der ADH-Sekretion mit Blockierung der Wasserrückresorption in den medullären Sammelrohren und entsprechend gesteigerter Wasserausscheidung mit dem Urin.

Regulation der Natriumbilanz

Reichlicher Kochsalzkonsum

1. Reaktion: Einsatz der Osmoregulation zur Stabilisierung der Natriumkonzentration im Plasma (und der übrigen extrazellulären Flüssigkeit). Dabei kommt es zwangsläufig zu einem dosierten Wassereinstrom in die extrazelluläre Flüssigkeit unter Einschluss des Blutplasmas.

2. Reaktion: Beseitigung der entstandenen Hypervolämie (▶ oben) durch Steigerung der glomerulären Filtration und Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Die renale Kochsalz- und Wasserausscheidung nimmt zu, bis die Natriumbilanz ausgeglichen ist.

Kochsalzmangel

1. Reaktion: Einsatz der Osmoregulation zur Stabilisierung der Natriumkonzentration des Plasmas (und der übrigen extrazellulären Flüssigkeit). Dabei kommt es zwangsläufig zu einem Wasserabstrom über die Niere.

2. Reaktion: Beseitigung der entstandenen Hypovolämie (▶ oben) durch Herabsetzung der glomerulären Filtration und die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Die Rückresorption von Kochsalz und Wasser wird gesteigert, bis die Natriumbilanz ausgeglichen ist.

Regulation der K^+-Ausscheidung und der K^+-Konzentration des Plasmas

Vom Kaliumbestand des Körpers (2500–3000 mval) entfallen 98% auf die intrazelluläre Flüssigkeit (Konzentration 160 mval/l) und nur 2% auf die extrazelluläre Flüssigkeit (Plasmakonzentration 3,5–5,0 mval/l). Die K^+-Konzentration des Plasmas wird in engen Grenzen konstant gehalten, weil Abweichungen nach oben und unten schwerwiegende Störungen der Zellfunktionen bewirken, insbesondere am Reizleitungssystem des Herzens. Dazu dient eine auf die Kaliumaufnahme mit der Nahrung (50–200 mval/Tag) genau abgestimmte Kaliumausscheidung, die zu 90–95% durch die Nieren und nur zu 5–10% über den Darm erfolgt.

Tubuläre K^+-Rückresorption

Pro Tag werden rund 756 mval K^+ glomerulär filtriert. Davon werden 65% im proximalen Tubulus und 37% im dicken aufsteigenden Schenkel der Henle-Schleife rückresorbiert. Etwa 8% gelangen ins distale Nephron und ins Sammelrohr, wo keine Rückresorption mehr erfolgt. Eine aktive K^+-Rückresorption gegen Sekretion von H^+ findet im hinteren Abschnitt des distalen Tubulus und im Sammelrohr statt, die durch Aldosteron stimuliert wird.

K^+-Sekretion im hinteren Abschnitt des distalen Tubulus und im Sammelrohr

Die **Hauptzellen**, die in diesem Abschnitt 90% der Epithelzellen ausmachen, sezernieren K^+ in 2 Schritten:
- Die Na^+/K^+-Pumpe an der basolateralen Membran pumpt K^+ im Austausch gegen Na^+ in die Zelle.
- Diffusion von K^+ aus dem Zellinneren in die tubuläre Flüssigkeit im Austausch gegen das rückresorbierte Na^+.

Die luminale Membran der Hauptzellen besitzt eine hohe K^+-Permeabilität dank spezifischer K^+-Kanäle.

Kontrolle der renalen K^+-Sekretion

1. Eine erhöhte extrazelluläre K^+-Konzentration stimuliert direkt die Na^+/K^+-Pumpe an der basolateralen Zellmembran im distalen Nephron und steigert damit die K^+-Diffusion in die Tubulusflüssigkeit.
2. Sie steigert gleichzeitig die Sekretion von Aldosteron in der Nebennierenrinde, das gleichfalls die Na^+/K^+-Pumpe aktiviert und zusätzlich die K^+-Permeabilität der luminalen Membran erhöht.
3. Gesteigert wird die K^+-Exkretion auch bei erhöhter tubulärer Flussrate (durch Hypervolämie, hohe Natriumaufnahme und Diuretika), weil der Konzentrationsgradient des K^+ zwischen dem Zellinneren und der Tubulusflüssigkeit steiler bleibt.

Bei erniedrigter extrazellulärer K^+-Konzentration lässt die Aktivität der Na^+/K^+-Pumpe nach. Sie wird auch durch Herabsetzung der Aldosteronsekretion gedrosselt. Ein stärkeres Absinken der K^+-Konzentration wird auch dadurch verhindert, das die Zwischenzellen im hinteren Abschnitt des diastalen Nephron und im Sammelrohr bei Kaliummangel K^+ im Austausch gegen H^+ rückresorbieren, was zu Alkalose führt.

3.2 Störungen des Wasser- und Salzhaushalts

Störungen des Wasser- und Salzhaushalts
Ödeme
- intrazelluläres Ödem
- extrazelluläres Ödem

Volumenmangel
Hypo- und Hypernatriämie
Hypo- und Hyperkaliämie

3.2.1 Ödeme

Definition. Flüssigkeitsüberschuss in den Körpergeweben. Zu unterscheiden sind:
- intrazelluläres Ödem
- extrazelluläres Ödem

Intrazelluläres Ödem

Wassereinstrom in die Zellen:
- Beim Versagen der Na^+/K^+-Pumpe, das zur intrazellulären Na^+-Anreicherung mit Anstieg des osmotischen Drucks führt. Vorkommen bei Stoffwechselherabsetzung oder Ischämie.
- Bei entzündlicher Schädigung der Zellmembranen mit Permeabilitätssteigerung. Häufig das Vorstadium der Nekrose.

Extrazelluläres Ödem

Primäre renale Flüssigkeitsretention: Kommt bei akuter Herabsetzung der Nierenfunktion infolge akuter tubulärer Nekrose oder akuter Glomerulonephritis vor. **Mechanismus:** Generalisierte Zunahme des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens mit Anstieg des Blutvolumens → Zunahme des Herzminutenvolumens → Blutdruckanstieg → Anstieg des hydrostatischen Kapillardrucks und damit des Filtrationsdrucks → interstitielles Ödem.

Primäre Flüssigkeitsverschiebung aus dem intravaskulären in den interstitiellen Raum mit sekundärer Steigerung der renalen Rückresorption von NaCl und Wasser: In Gang gesetzt wird die Flüssigkeitsansammlung im Interstitium durch eine Störung der kapillaren Flüssigkeitsdynamik, die verschiedene Ursachen haben kann:
- Erhöhung des hydrostatischen Kapillardrucks (venöse Stauung)
- Herabsetzung des onkotischen Drucks im Plasma
- Steigerung der Kapillarpermeabilität (allergisch, toxisch, entzündlich, traumatisch) mit Übertritt von Proteinen in die interstitielle Flüssigkeit
- Störung des Lymphabflusses (▶ Kap. 1.7.2).

Wenn es durch die Ödembildung zum Absinken des Blutvolumens kommt (Hypovolämie), setzt unter Beteiligung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems eine verstärkte renale Rückresorption von NaCl und Wasser ein, die das Volumen der extrazellären Flüssigkeit erhöht und damit die Ödembildung perpetuiert, wenn die Ödemursache nicht beseitigt wird. Das Ausmaß der Ödeme hängt von der Compliance des interstitiellen Gewebes ab. Denn die Ödembildung kommt zum Stehen, wenn der Anstieg des hydrostatischen Drucks im Interstitium einen weiteren Flüssigkeitsübertritt aus den Kapillaren stoppt.

Klinik. Hypoproteinämische und venöse Stauungsödeme sind eindrückbar (Dellen-Phänomen), Lymphödeme und entzündliche Ödeme sind es wegen des hohen Eiweißgehaltes der Ödemflüssigkeit nicht.

Lokalisierte Ödeme: Vorkommen bei venöser und lymphatischer Obstruktion, deren Sitz und Ursache geklärt werden muss (Veno- bzw. Lymphographie). Ferner bei lokaler Entzündung, Traumatisierung, Allergie oder Insektenstich.

Generalisierte Ödeme: Mit Schwellung des Gesichts (Periorbitalregion), der Finger (Einklemmung der Ringe), der Brust- und Rückenpartie und der Beine (bevorzugt an den Knöcheln und prätibial). Gleichzeitig können Hydrothorax und Aszites vorhanden sein. Ausgeprägte generalisierte, nichtentzündliche Ödeme werden **Anasarka** genannt. Bei generalisierten Ödemen kommen in erster Linie akute Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, nephrotisches Syndrom und andere hypoproteinämische

Krankheitszustände, allergische Reaktionen, idiopathisches, meist in der frühen Menopause auftretendes Ödem und ein Myxödem in Betracht.

Latente Ödeme: Noch bevor Ödeme sichtbar werden, kann das interstitielle Flüssigkeitsvolumen um mehrere Liter zunehmen, nachweisbar an plötzlichem Gewichtsanstieg bzw. starkem Gewichtsverlust durch Diurese (NaCl-Entzug, Diuretika, spontan bei idiopathischem Ödem). Beinödeme können das erste Symptom eines generalisierten Ödems sein, z.B. bei Herzinsuffizienz.

Diagnostik. Kardiale Ödeme sind durch **Untersuchung des Herzens,** im Zweifel durch Messung des zentralen Venendrucks zu erkennen. Häufig sind statische Beinödeme (Varikosis, Senkfuß, Adipositas etc.).

Die **Gesamteiweißbestimmung** im Serum, einschließlich Elektrophorese, deckt **hypoproteinämische Formen** auf. Am häufigsten ist hier das nephrotische Syndrom mit großer Proteinurie. Primäre renale Ödeme sind von Oligurie und Azotämie begleitet. **Druckempfindlich** sind **entzündliche Ödeme.** Zyanose weist auf venöse Obstruktion hin.

Das **Myxödem** zeigt gewöhnlich **kein Dellenphänomen,** an den Beinen kann es aber vorkommen.

Bei **Leberzirrhose mit Aszites** (als lokalem Ödem) kann durch Hypalbuminämie eine **generalisierte Ödemneigung** entstehen.

Therapeutische Prinzipien.

- **Behandlung des Grundleidens:** Sie umfasst je nach der Ödemursache Maßnahmen gegen Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Pfortaderstauung, Hypoproteinämie, Venenverschlüsse etc.
- **Diätetische und physikalische Maßnahmen:** Kochsalzbeschränkung (auch bei Diuretikatherapie) bei der Zubereitung der Speisen, durch Fasten, Apfelreistage und ähnliche Diätformen (keine geräucherten Fleisch- und Wurstwaren). Gegen Beinödeme Kneipp-Schenkelgüsse mit kaltem Wasser und Wassertreten, danach trocknen der Haut an der Luft (Venenkontraktion durch Abkühlung), zusätzlich Stütz- oder Kompressionsstrümpfe bzw. Bandagen, bei Lymphödemen kombiniert mit manueller Lymphdrainage.
- **Diuretika**

Diuretikatherapie

Allgemeines: Diuretika sind Substanzen, die eine Steigerung der renalen Wasser- und Salzausscheidung bewirken. Einige tun es indirekt, wie Digitalis, Dopamin, Albumin und Dextran, indem sie die Nierenperfusion und damit die GFR erhöhen. Die meisten greifen direkt an der Niere an und hemmen die Rückresorption von Wasser und Salz.

Carboanhydrasehemmer

Substanzen: Acetazolamid (Diamox®), Diclofenamid

Wirkung: Hemmung der Bürstensaum-Carboanhydrase an den Epithelien des proximalen Tubulus und den Zotten des Ziliarkörpers des Auges. Damit wird die Hydratisierung von CO_2 zur H_2CO_3 unterdrückt sowie die Bereitstellung von H^+ und HCO_3^-. Im **proximalen Tubus** kann deshalb nicht genügend H^+ zum Austausch gegen Na^+ sezerniert werden. Das hat 2 Konsequenzen:

- Die Bikarbonatrückresorption in diesem Nephronabschnitt sinkt um 80%, was eine metabolische Azidose zur Folge hat.
- Die Hemmung der Na^+-Rückresorption im proximalen Tubulus bewirkt, dass größere Mengen Na^+ in den distalen Tubulus gelangen. Hier kann durch Aldosteronwirkung kompensatorisch mehr Na^+ rückresorbiert werden, womit der natriuretische Effekt gering bliebe. Werden gleichzeitig Diuretika gegeben, die am distalen Nephron angreifen, würde deren natriuretischer Effekt erheblich verstärkt.

Die **Epithelzellen der Ziliarfortsätze** sezernieren aktiv Na^+ in das Kammerwasser, dem als Anion überwiegend HCO_3^- folgt und durch osmotischen Sog H_2O. Dieser Mechanismus der Kammerwasserbildung wird durch die Carboanhydrasehemmer stark unterdrückt.

Anwendung: Mittel der Wahl zur Behandlung des Glaukoms. Geeignet zur Prophylaxe und Therapie der Höhenkrankheit (metabolische Azidose kompensiert respiratorische Alkalose). In der Ödemtherapie nicht gebräuchlich, kann aber die Wirkung der Schleifendiuretika erheblich verstärken.

Nebenwirkungen: Hypokaliämie, metabolische Azidose, Nierensteine.

Diuretika vom Thiazid-Typ

Mittellang wirkende Substanzen: Bendroflumethiazid, Butizid, Clopamid, Hydrochlorothiazid, Mefrusid, Trichlormethiazid, Xipamid.

Langwirkende Substanzen: Chlortalidon, Indapamid, Polythiazid.

Wirkung: Hemmung des Na^+-Cl^--Symports aus dem vorderen Abschnitt des distalen Nephron. Es werden Na^+ (maximal 3–6% der glomerulär filtrierten Menge), Cl^- und Wasser vermehrt ausgeschieden. Die damit verbundene Abnahme des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens steigert die Na^+-Rückresorption im proximalen Tubulus, so dass bei chronischer Einnahme (nach einigen Tagen) Na^+-Zufuhr und Na^+-Ausscheidung bei verkleinertem extrazellulären Volumen wieder ins Gleichgewicht kommen. Höhere, insbesondere i.v. Gaben senken die GFR, was ihre Wirkung bei schwerer Herzinsuffizienz einschränkt. Als organische Säuren werden die Thiazide im proximalen Tubulus aktiv sezerniert. Diuretisch wirksam ist nur die in der Tubulusflüssigkeit enthaltene Substanz. Bei Absinken der GFR unter 30 ml/min werden die Thiazide deshalb unwirksam.

Anwendung: Mittelstark wirkende Diuretika, die bei ödematösen Zuständen, Herzinsuffizienz und Hypertonie gewöhnlich als erste eingesetzt werden. Oft in Kombination mit einem kali-

umsparenden Diuretikum (Spironolacton, Triamteren, Amylorid).

Nebenwirkungen: Die unter Thiaziden gesteigerte proximale Na^+-Rückresorption erhöht die Harnsäure-Rückresorption und kann zur Hyperurikämie führen. Das gesteigerte Na^+-Angebot an den hinteren Abschnitt des distalen Nephron stimuliert die Sekretion von K^+ und H^+ gegen Na^+, woraus Hypokaliämie und Alkalose resultieren können. Die Thiazide setzen im distalen Tubulus die Ca^{++}-Exkretion herab, was zur Hyperkalzämie führen kann. Thiazide vermindern die Glukosetoleranz durch Hemmung der Insulinfreisetzung aus den Inselzellen, teils direkt, teils indirekt über eine Hypokaliämie. Seltene Nebenwirkungen sind kutane Vaskulitis, Pankreatitis und bei Leberzirrhose hepatische Insuffizienz.

Schleifendiuretika

Substanzen: Bumetamid, Etacrynsäure, Furosemid, Piretanid, Torasemid.

Wirkung: Hemmung des Na^+-K^+-$2Cl^-$-Symport aus dem dicken aufsteigenden Schenkel der Henle-Schleife, durch den 25% des glomerulär filtierten Na^+ rückresorbiert werden. Die Salzrückresorption in diesem Abschnitt wird weitgehend aufgehoben. Das führt zu einer starken Natriurese, da der distale Tubulus das hohe Na^+-Angebot nur teilweise rückresorbieren kann. Im hinteren Abschnitt des distalen Nephron werden gegen Na^+ verstärkt K^+ und H^+ sezerniert. Der osmotische Gradient im medullären Interstitium wird infolge der herabgesetzten Na^+-Rückresorption stark reduziert. Es resultiert die Ausscheidung einer großen Menge sauren, mit dem Plasma isoosmotischen Urins, begleitet von einer deutlichen Verkleinerung des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens. Schleifendiuretika steigern auch die Ca^{++}- und Mg^{++}-Exkretion.

Anwendung: Hochwirksame Diuretika, die bei allen schweren ödematösen Zuständen indiziert sind. Schnell einsetzende, aber relativ kurzdauernde Wirkung. Bei schwerer Herzinsuffizienz und eingeschränkter Nierenfunktion müssen sehr hohe Dosen gegeben werden. Schleifendiuretika werden im proximalen Tubulus aktiv sezerniert und sind nur in der Tubulusflüssigkeit wirksam. Bei schlecht ansprechenden Ödemen und Hypokaliämie Kombination mit kaliumsparenden Diuretika.

Nebenwirkungen: Bei Überdosierung Hypovolämie mit Blutdruckabfall und prärenales Nierenversagen. Der ödematöse Patient sollte nicht mehr als 2 kg pro Tag durch Wasserausscheidung verlieren.

Weitere Komplikationen: Hypokaliämie, Alkalose, Hyperurikämie. Durch Ototoxizität kann Schwerhörigkeit entstehen bzw. verschlimmert werden, besonders bei gleichzeitiger Anwendung von Aminoglykosid-Antibiotika.

Metolazon

Wirkung: Wie die Thiazide ein Sulfonamiddiuretikum, aber mit besonderen Eigenschaften. Es vermindert die renale Perfusion und die GFR nicht und ist auch bei eingeschränkter Nierenfunktion voll wirksam. Wirkungsdauer 24–48 Stunden. Es setzt, anders als die Thiazide, die Na^+-Rückresorption nicht nur im Anfangsteil des distalen, sondern auch im proximalen Tubulus herab und vergrößert daher das Na^+-Angebot zum dicken Schleifenschenkel und zum distalen Nephron. In der Kombination mit einem Schleifendiuretikum führt Metolazon zu einer ganz massiven Diurese, während es allein wenig diuretisch wirkt.

Anwendung: Bei therapierefraktären Ödemen kombiniert mit einem Schleifendiuretikum.

Nebenwirkungen: Hypovolämie, Alkalose, Hypokaliämie.

Kaliumsparende Diuretika

Substanzen: Spironolacton, Eplerone, Triamteren, Amilorid.

Wirkung: Spironolacton ist ein kompetitiver Aldosteronantagonist, der an den Aldosteronrezeptoren der initialen, kortikalen und medullären Sammelrohre angreift. Er hemmt in diesen Abschnitten die vom Aldosteron induzierte Na^+-Rückresorption und die Sekretion von K^+ und H^+. Amilorid und Triamteren sind keine Aldosteroninhibitoren. Sie hemmen die Na^+-Rückresorption im Austausch gegen K^+ und H^+ an den nicht vom Aldosteron abhängigen Stellen des distalen Nephrons. Alle drei Wirkstoffe haben einen relativ schwachen natriuretischen Effekt, führen aber zur Retention von K^+.

Anwendung: In Kombination mit Thiaziden und Schleifendiuretika, um deren kaliuretische Wirkung zu kompensieren, z. B.: Moduretik® (Amilorid + Hydrochlorothiazid), Dytide H® (Triamteren + Hydrochlorothiazid), Aldactone Saltucin^R (Spironolacton + Butizid). Isolierter Einsatz zur Behandlung von Hypokaliämien.

Nebenwirkungen: Hyperkaliämie, besonders bei eingeschränkter Nierenfunktion, selten metabolische Azidose.

Unverträglichkeitssymptome: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Kopfschmerz. Durch Affinität zu anderen Steroidrezeptoren Gynäkomastie, Impotenz; bei Frauen Vertiefung der Stimme (Sängerinnen), Hirsutismus und Menstruationsunregelmäßigkeiten. Das neue Eplerone hat keine endokrinen Nebenwirkungen und ist gut verträglich.

3.2.2 Volumenmangel

Volumenmangelzustände betreffen primär und hauptsächlich die extrazelluläre Flüssigkeit. Sie sind in jedem Fall durch Wasserverluste bedingt und meistens mit Natriumverlusten verbunden. Die Osmolarität des Plasmas bzw. dessen Na^+-Konzentration zeigt an, in welchem Verhältnis die Wasser- und die Na^+-Verluste zu einander stehen. Überwiegender Wasserverlust führt zur Hyperosmolarität des Plasmas bzw. Hypernatriämie, äquivalente Wasser- und Na^+-Verluste verändern Osmolarität und Na^+-Konzentration des Plasmas nicht. Überwiegende Na^+-Verluste bewirken Hypoosmolarität des Plasmas und Hyponatriämie. Prinzipiell können Volumenmangelzustände nur auf Grund der klinischen Symptome des Volumenmangels (▶ unten) diagnosti-

ziert werden. Hyper- und Hyponatriämie kommen auch ohne Volumenmangel und bei Volumenüberschuss vor (▶ unten). Die Bezeichnung Dehydratation wird jetzt überwiegend für reine Wassermangelzustände gebraucht, nicht mehr für den Volumenmangel generell.

Wenn bei extrazellulären Flüssigkeitsverlusten die extrazelluläre Osmolarität steigt, wird dem intrazellulären Raum durch Osmose Wasser und damit gleichfalls Volumen entzogen. Bei Flüssigkeitsverlusten ohne Veränderung der extrazellulären Osmolarität bleibt das intrazelluläre Volumen unverändert. Sinkt bei Flüssigkeitsverlusten die extrazelluläre Osmolarität, kommt es durch osmotischen Wassertransport in die Zellen zur Vergrößerung des intrazellulären Volumens.

Ursachen.

Ungenügende Trinkmenge: Bei schwer kranken, bewusstseinsgetrübten Patienten, Anorexie, Erbrechen und Trinkwassermangel.

Gastrointestinale Störungen: Flüssigkeitsverluste durch Erbrechen oder Absaugen des Mageninhalts, Diarrhöen, Flüssigkeitssequestration im Darmlumen bei Ileus. Oft von Hypokaliämie, Azidose oder Alkalose begleitet.

Flüssigkeitsverluste durch die Haut:

- **Starkes Schwitzen:** Schweiß ist gegenüber dem Plasma hypoosmolar. Die Na^+-Konzentration beträgt 5–30 mval/l. Sie nimmt bei nicht akklimatisierten Personen mit der Schweißabsonderung zu. Profuses Schwitzen kann zum hyperosmolaren Volumenmangel führen. Nach überschießender Wasserzufuhr resultiert eine Hypoosmolarität des Plasmas.
- **Verbrennungen:** Können durch Schädigung der Hautkapillaren große Wasser- und Na^+-Verluste herbeiführen.

Flüssigkeitsverluste durch die Nieren:

- **Akutes Nierenversagen:** Zwangspolyurie in der frühen Remissionsphase wegen Störung der Na^+- und Wasserrückresorption, wobei die großen Harnmengen relativ viel Na^+ enthalten.
- **Chronische Niereninsuffizienz:** Infolge der Isosthenurie kann die renale Wasser- und Na-Ausscheidung nicht gedrosselt werden. Ein Defizit in der Wasser- und Salzaufnahme (Erbrechen, Anorexie etc.) führt deshalb zum Volumenmangel.
- **Dekompensierter Diabetes mellitus:** Osmotische Diurese mit erhöhter Wasser- und NaCl-Ausscheidung infolge der starken Glukosurie. Das tubuläre Glukoseload übersteigt die maximale tubuläre Rückresorptionskapazität für Glukose.
- **Diabetes insipidus:** Renaler Wasserverlust bei fehlender ADH-Sekretion führt zur Dehydratation mit Hypernatriämie und Hyperosmolarität des Plasmas.
- **Diuretika-Überdosierung:** Na^+- und Wasserverluste durch Hemmung der tubulären Rückresorption, verbunden mit Hypokaliämie und Alkalose.
- **Nebennierenrindeninsuffizienz:** Renale NaCl- und Wasserverluste durch Wegfall der Aldosteronwirkung. Die mangelhafte K^+-Exkretion führt gleichzeitig zur Hyperkaliämie.

Klinik. Herabsetzung des Hautturgors (Stehenbleiben abgehobener Hautfalten über dem Sternum), Trockenheit der Zungen- und Mundschleimhaut, reflektorische Tachykardie mit Anstieg des diastolischen Drucks, orthostatische Hypotonie, in schweren Fällen Apathie, Verwirrtheit, motorische Unruhe, schließlich hypovolämischer Schock.

Laborbefunde. Anstieg des Hämatokritwertes und des Hämoglobins über den Normwert oder den Ausgangswert. Prärenale Azotämie mit Anstieg des Harnstoffs und Kreatinins im Serum. In den meisten Fällen Oligurie. Die Natriumkonzentration im Serum hängt von Typ des Volumenmangels ab (▶ oben).

Therapie. Bei Patienten ohne gastrointestinale Störungen, die schlucken und trinken können, Steigerung der oralen Wasser- und Kochsalzzufuhr. In schweren Fällen Infusionen von isotonischer Kochsalzlösung, bei Hypernatriämie ergänzt durch 5%ige Glukoselösung, mit der osmotisch freies Wasser zugeführt wird. Bei schlechtem Kreislauf kann initial ein Plasmaexpander (z.B. Rheomacrodex® in 0,9%iger NaCl-Lösung) erforderlich sein. Zugabe von Kalium oder Bikarbonat bei entsprechendem Defizit. Die infundierte Flüssigkeitsmenge richtet sich nach den laufend zu kontrollierenden Parametern Hautturgor, Pulsfrequenz, Blutdruck, Hämatokrit, Elektrolyte, Säure-Basen-Status. Die erste Hälfte des Defizits sollte rasch (4–12 Std.), die zweite langsamer (1–2 Tage) ersetzt werden. Zu schnelle Infusion kann bei Herzkranken zum Lungenödem führen.

3.2.3 Hyponatriämie

Ursachen. Bei einer Hyponatriämie sind extra- und intrazelluläre Flüssigkeit hypoosmolar. Gestört ist die Wasserdiurese, die zum Ausgleich der Hypoosmolarität notwendig wäre. Zur Ausscheidung von Wasserüberschüssen ist es erforderlich, dass:

- die ADH-Sekretion unterdrückt wird
- genügend Glomerulusfiltrat in den dicken Schenkel der Henle-Schleife und den distalen Tubulus gelangt und
- die Natriumrückresorption in diesen Segmenten funktioniert.

Bei einer Hyponatriämie können mehrere dieser Mechanismen beeinträchtigt sein, wie die Pathophysiologie der nachstehenden wichtigsten Formen erkennen lässt.

Hyponatriämie bei schwerem extrazellulärem Volumenmangel: Trotz weitgehender Na^+-Rückresorption wird die Hypovolämie nicht beseitigt. Daher erfolgt über Barorezeptoren eine Stimulation der ADH-Sekretion, die zur gesteigerten Wasserrückresorption führt. Durch die entstehende Hypoosmolarität des Plasmas wird die ADH-Sekretion in dieser Situation nicht gehemmt. (Dominanz der Volumenregulation über die Osmoregulation).

Hyponatriämie bei generalisierten Ödemen: Bei massivem Abstrom von intravaskulärer Flüssigkeit ins Interstitium entsteht

eine Hypovolämie, die zur kompensatorischen Stimulation der ADH-Sekretion führt.

Hyponatriämie durch Diuretika: Hypovolämie durch zu starken Na^+-Entzug oder große Trinkmengen unter Diuretikatherapie.

Hyponatriämie bei Niereninsuffizienz: Entsteht infolge Limitierung der Wasserausscheidung (Oligurie) bei zu großer Wasseraufnahme (Verdünnungshyponatriämie mit Ödem) oder durch renale Salzverluste (Unfähigkeit zur Na^+-Konservierung bei reduzierter Kochsalzaufnahme).

Hyponatriämie bei inadäquater ADH-Sekretion: Entsteht durch:
- nichtosmotische Stimulation der ADH-Sekretion (Schmerz, Emotionen, Narkotika), z.B. in der postoperativen Phase
- ADH aus Tumoren (Haferkornkarzinom der Lunge)
- direkte Stimulation der hypothalamischen Osmorezeptoren bei Meningitis, Enzephalitis, zerebralen Insulten, Hirntumoren, Hirntraumen und Porphyrie.

Hyponatriämie bei endokrinen Störungen:
- Bei Nebenniereninsuffizienz durch renale Na^+-Verluste (Aldosteronmangel).
- Bei Hypothyreose durch Herabsetzung des effektiven arteriellen Volumens (s. oben).

Hyponatriämie bei Akkumulation osmotisch aktiver Substanzen im Plasma: kommt bei schwerer Hyperglykämie und hochdosierten Mannitolinfusionen vor. Die Zuckermoleküle erhöhen die Osmolarität, entziehen dem intrazellulären Raum Wasser und verdünnen dadurch die Na^+-Konzentration des Plasmas.

Einzige Ausnahme, bei der Hyponatriämie nicht Hypoosmolarität des Plasmas bedeutet.

Essenzielle Hyponatriämie: Entsteht durch Verstellung der Osmorezeptoren, die dadurch die Plasmaosmolarität auf einen abnorm niedrigen Wert einregulieren. Vorkommen: bei Lungentuberkulose, Herzinsuffizienz, Leberzirrhose und anderen chronischen Krankheiten. Pathogenese ungeklärt, klinisch asymptomatisch und nicht behandlungsbedürftig.

Klinik. Schwere Hyponatriämie führt durch Hydratisierung und Schwellung der Hirnzellen zu Benommenheit, Verwirrtheit, Stupor und Koma, auch zu Muskelzuckungen und Krämpfen. Bei rascher Entwicklung der Hyponatriämie sind die neurologischen Ausfallserscheinungen stärker ausgeprägt als bei chronischer Hyponatriämie, wo sie fehlen können (Adaptation der Zellen durch K^+-Austritt).

Therapie. Bei Volumenmangel Infusion isotoner, allenfalls zu Beginn auch hypertoner Kochsalzlösung. Bei Ödemen Flüssigkeitsbeschränkung (1000–1500 ml/Tag).

Beseitigung der Ursache: Bei Diuretika-induzierter Hyponatriämie Absetzen des Mittels. Bei inadäquater ADH-Sekretion und bei Niereninsuffizienz Flüssigkeitsbeschränkung. Stets sollte die Na^+-Konzentration langsam ansteigen.

3.2.4 Hypernatriämie

Ursachen. Bei der Hypernatriämie ist das Körperwasser im Verhältnis zu den gelösten Bestandteilen vermindert. Das Plasma ist hyperosmolar, durch osmotischen Wasserentzug auch die intrazelluläre Flüssigkeit. Die Zellen werden dehydratisiert, ihr Volumen verkleinert. Gehirnzellen können sich an eine länger bestehende Hypernatriämie durch intrazelluläre Vermehrung gelöster Substanzen adaptieren und verlorenes Volumen zurückgewinnen. Zu rasche Wasserzufuhr kann in solchen Fällen zum Hirnödem führen. Nachstehen die häufigsten Ursachen der Hypernatriämie.

Hypernatriämie durch reine Wasserverluste:
- **extrarenal:** durch die Haut (Perspiratio insensibilis) und durch die Lunge (Anfeuchtung der Atemluft in großer Hitze)
- **renal:** Diabetes insipidus (zentral, nephrogen), hypothalamische Dysfunktion.

Hypernatriämie durch überwiegende Wasserverluste: Hier geht auch etwas Natrium verloren:
- **extrarenal:** Schweißabsonderung in großer Hitze oder bei körperlichen Anstrengungen
- **renal:** osmotische Diurese (Glukosurie).

Klinik. Zum einen Verwirrtheit, gesteigerte neuromuskuläre Erregbarkeit und Krämpfe, zum anderen geistige Abstumpfung, Benommenheit und Koma. Die Erscheinungen sind ausgeprägter, wenn sich die Hypernatriämie akut entwickelt und ähneln dem hyperosmolaren diabetischen Koma. Irreversible neurologische Schäden durch sekundäre Gefäßläsionen im Gehirn (Sinusthrombose, Blutungen). Bei reinen Wasserverlusten ist der extrazelluläre Volumenmangel gering, weil nur ein Drittel der Wassermenge dem extrazellulären Raum entzogen wird, dagegen zwei Drittel dem intrazellulären. Bei Wasser- und Natriumverlusten können die Symptome des Volumenmangels dominieren.

Therapie. Ausgleich des Wasserdefizits durch orale Wasserzufuhr oder intravenöse Infusion 5%iger Glukoselösung in Wasser. In den ersten 12–24 Stunden sollte nicht mehr als die Hälfte des Defizits zugeführt werden. Wasser plus Natriumverluste sind durch Infusion 0,9%iger Kochsalzlösung (Ausgleich des Volumendefizits) mit nachfolgender Infusion 0,45%iger Kochsalzlösung zu behandeln.

3.2.5 Hypokaliämie

Definition. Eine Hypokaliämie liegt bei einem Serumkalium von <3,5 mval/l vor.

Ursachen.

Kalium- und Volumenverluste nach außen mit sekundärem Aldosteronismus

Erbrechen bzw. Magensaftabsaugung:

- Magensaft enthält 5–10 mval/l Kalium, das verloren geht
- Durch den Verlust von Magensäure steigt die Bikarbonatkonzentration des Plasmas. Die Alkalose bewirkt, dass K^+ im Austausch gegen H^+ in die Zellen übertritt.
- Die erhöhte Menge glomerulär filtrierten Bikarbonats wird nicht vollständig rückresorbiert und mit Na^+ und K^+ ausgeschieden.
- Wichtigste kausale Komponente ist der Volumenverlust, weil er das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System aktiviert. Denn die Aldosteronausschüttung steigert die K^+-Sekretion im distalen Tubulus.

Diarrhöen:

- Mit dem Stuhl gehen größere Kaliummengen verloren.
- Der oft erhebliche Volumenverlust stimuliert die Aldosteronsekretion und damit die renale K^+-Ausscheidung.

Diuretika: In höherer Dosierung bewirken sie renale Kaliumverluste, durch:

- Hemmung der K^+-Rückresorption
- Volumenverluste stimulieren sie die Aldosteronsekretion, die zu vermehrter K^+-Sekretion führt
- Erhöhung der tubulären Flussrate wird die K^+-Sekretion im distalen Tubulus gesteigert.

Primäre Sekretionssteigerung von Mineralokortikoiden

Zur Hypokaliämie führt die exzessive K^+-Sekretion im distalen Tubulus:

- Beim primärem Aldosteronismus durch ein Adenom der Nebennierenrinde.
- Bei gesteigerter Sekretion von Glukokortikoiden, die auch mineralokortikoide Effekte haben. Vorkommen beim Cushing-Syndrom durch Hypophysenadenom oder ektopische ACTH-Bildung kleinzelliger Bronchialkarzinome. Im letzteren Fall ist die Hypokaliämie besonders massiv.
- Beim Bartter-Syndrom mit sekundärem Aldosteronismus infolge eines genetischen Defektes des Na^+-K^+-$2Cl^-$-Cotransporters im aufsteigenden dicken Schenkel der Henle'schen Schleife.

Liddle-Syndrom

Autosomal dominantes Erbleiden, das einen primären Aldosteronismus vortäuscht. Der Defekt betrifft Untereinheiten des luminalen Na^+-Kanals im distalen Tubulus, der eine Steigerung der Na^+-Rückresorption im Austausch gegen K^+ bewirkt. Renin und Aldosteron sind supprimiert.

K^+-Verschiebung in die Zellen

- Bei Insulinbehandlung der diabetischen Ketoazidose. Durch osmotische Diurese verursachter Kaliummangel wird durch K^+-Austritt aus den Zellen infolge der Azidose maskiert. Nach Insulingabe strömt K^+ in die Zellen zurück.
- Bei metabolischen Alkalosen diffundiert H^+ zur Pufferung im Austausch gegen K^+ aus den Zellen.
- Stressinduzierte Adrenalinausschüttung bewirkt Aufnahme von K^+ in die Zellen.
- Hypokaliämische periodische Paralyse: Seltener erblicher Defekt der muskulären Calciumkanäle, wobei die Pathogenese der Hypokaliämie ungeklärt ist.

Kaliumarme Nahrung

Die Kaliumaufnahme ist vermindert bei Tee-Toast-Diät, Alkoholismus, Hunger und Anorexia nervosa. Dadurch entstehen keine Hypokaliämien, jede Hypokaliämie wird aber verschlimmert. In Afrika wurden Hypokaliämien durch den Verzehr von Tonerde beobachtet.

Klinik. Muskelschwäche bis zur schlaffen Lähmung auch der Atemmuskeln. Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Abschwächung der Sehnenreflexe. Anorexie, Meteorismus, Obstipation bis zum paralytischen Ileus. Herzrhythmusstörungen, Digitalisintoleranz, EKG-Veränderungen (▶ Kap. 1). Metabolische Alkalose durch gesteigerte tubuläre Bikarbonatrückresorption, Isosthenurie.

Diagnostik. Hypokaliämien durch Volumenverluste sind anamnestisch zu klären (Laxanzienabusus, Diuretikaeinnahme). Verdacht auf primären Aldosteronismus besteht bei hypokaliämischer Hypertonie. Aldosteron- und ACTH-Bestimmung decken einen Mineralokortikoidexzess auf. Die Bikarbonatbestimmung zeigt eine metabolische Alkalose an.

Therapie. Vordringlich bei den hypovolämischen Hypokaliämien ist die Beseitigung des Volumendefizits durch Infusionen mit physiologischer Kochsalzlösung. Auch bei den anderen Formen ist eine kausale Therapie erforderlich. Symptomatischer Ausgleich des Kaliumdefizits nach Möglichkeit durch orale Gabe von Kaliumsalzen, bei Alkalose als Chlorid, sonst auch als Zitrat oder Glukonat. Konzentrierte Kaliumlösungen wegen Gefahr von Schleimhautläsionen vermeiden. Initiale zusätzliche Gabe von Spirolacton beschleunigt die Normalisierung des Kaliumbestandes erheblich. Kaliumreiche Nahrungsmittel: Aprikosen, Bananen, getrocknete Datteln und Feigen, Kartoffeln, Blumenkohl u.a. Gemüsesorten, Nüsse.

Intravenöse Infusion bei gastrointestinalen Störungen und in schweren Fällen. Verwendung verdünnter Lösungen (40–60 mval/l) mit einer Infusionsrate von maximal 20 mval/h und 250 mval/Tag. Bei Überdosierung droht Hyperkaliämie mit Herzstillstand.

3.2.6 Hyperkaliämie

Definition. Eine Hyperkaliämie liegt bei einem Serumkalium von >5 mval/l vor, sofern eine Pseudohyperkaliämie ausgeschlossen ist (▶ unten).

Ursachen. Es lassen sich die folgenden Kategorien unterscheiden:

Störungen der renalen Kaliumausscheidung:
- **Niereninsuffizienz:** akutes Nierenversagen und dekompensierte chronische Niereninsuffizienz (Verlust von Nephronen).
- **Herabsetzung der tubulären Flussrate:** Bei arterieller Hypovolämie. Es gelangt zu wenig Na^+ in den distalen Tubulus für den Austausch gegen K^+.

Herabgesetzte K^+-Sekretion im distalen Tubulus:
- primärer Hypaldosteronismus: durch Nebenniereninsuffizienz oder adrenalen Enzymdefekt
- sekundärer Hypoaldosteronismus:
  - bei Hyporeninämie, die bei diabetischer Nephropathie vorkommt (renotubuläre Azidose Typ 4)
  - durch ACE-Blocker, nichtsteroidale Antiphlogistika und Heparin
- Aldosteronresistenz: Bei Pseudohypaldosteronismus (Mutation des tubulären Na^+-Kanals), tubulointerstitiellen Erkrankungen und durch kaliumsparende Diuretika.

Exzessive Kaliumzufuhr: Auch sehr hohe Kaliumaufnahme mit der Nahrung führt dank automatischer Steigerung der K^+-Sekretion im distalen Tubulus nicht zur Hyperkaliämie.

> **!** **Bedrohliche Hyperkaliämien können bei der Infusion kaliumhaltiger Lösungen durch zu hohe Kaliumkonzentration der Lösung oder zu hohes Infusionstempo vorkommen.**

Hyperkaliämie durch Kaliumverschiebung aus den Zellen in die extrazelluläre Flüssigkeit bzw. ins Plasma:
- **Gewebezerstörungen:** Muskelquetschungen, Hämolyse, innere Blutungen. Ein Kilogramm Muskelgewebe oder Erythrozyten enthält 80 mval Kalium.

> **!** **Die posttraumatische Hyperkaliämie kann zur Todesursache werden (Unfall- und Kriegsverletzungen).**

- **Pharmaka:** Das Muskelrelaxans Succinylcholinchlorid kann durch Depolarisation der Muskelzellen bei Traumen und neuromuskulären Erkrankungen zu starkem Kaliumaustritt aus den Muskelzellen führen. Den Kaliumaustritt aus den Zellen fördern auch Betarezeptorenblocker, Argininhydrochlorid und Digitalis (bei Intoxikation durch Hemmung der Na^+/K^+-Pumpe).
- **Azidosen:** Hauptsächlich bei metabolischer Azidose durch Mineralsäuren (Niereninsuffizienz, akute respiratorische Azidose). Die Azidose hemmt die Na^+/K^+-Pumpe. Azidosen durch organische Säuren sind weniger stark, weil die Anionen metabolisiert werden.
- **Insulinmangel:** Insulin fördert den K^+-Transport in die Zellen durch Stimulation der N^+/K^+-Pumpe. Bei diabetischer Ketoazidose entfällt dieser Effekt. Außerdem steigert die pH-Verschiebung den K^+-Efflux aus den Zellen. Da durch osmotische Diurese vermehrt K^+ ausgeschieden wird, entsteht ein intrazelluläres Kaliumdefizit sowie ein Kaliumdefizit des Körpers. Insulingaben führen folglich zu einer schweren Hypokaliämie, falls nicht substituiert wird.
- **Hyperosmolarität des Plasmas:** Im osmotischen Wasserstrom aus den Zellen wird K^+ ins Plasma transportiert.
- **Hyperkaliämische periodische Paralyse:** Seltene autosomal dominante Erkrankung mit periodischer Muskelschwäche bei Anstrengungen (die den K^+-Übertritt aus Muskelzellen begünstigen). Es liegt eine Punktmutation des Gens für den einwärts gerichteten K^+-Kanal der Muskelzellen vor.

Pseudohypokaliämie: Kaliumaustritt ins Serum nach der Blutentnahme bei längerem Stehen der unzentrifugierten Blutprobe (oft durch Hämolyse), auch bei Thrombozytose. Es fehlen klinische Symptome und EKG-Veränderungen. Im Plasma bestimmt, ist die Kaliumkonzentration normal.

Klinik. Muskelschwäche bis zur schlaffen Lähmung bei normaler Hirnnervenfunktion. Erregungsleitungsstörungen im Herzmuskel mit typischen EKG-Veränderungen, Bradykardie, AV-Block, finales Kammerflimmern (▶ Kap. 1).

Diagnostik. Akutes Nierenversagen und chronische Niereninsuffizienz sind unschwer an Azotämie und Oligurie zu erkennen. Auf den Volumenstatus ist zu achten. K^+-Sekretionsstörungen im distalen Tubulus sind durch die Bestimmung von Aldosteron und Renin im Serum zu differenzieren. Das Ansprechen der Kaliurese auf Aldosteron kann mit einem Mineralokortikoid (9a-Fluorcortison) getestet werden. Diabetes mellitus und Azidosen werden laborchemisch erfasst.

Therapie. Die Maßnahmen richten sich nach dem Schweregrad der Hyperkaliämie, der sich aus Serumkonzentration, klinischen Symptomen und EKG ergibt.

Leichtere Grade: (Serumkalium <6,5 mval/l), hohe T-Zacken: Elimination der Ursache, Beschränkung der Kaliumzufuhr, Kaliurese durch Schleifendiuretika.

Mittelschwerer Grad: (Serumkalium 6,5–8 mval/l, hohe T-Zacken): Infusion hypertonischer Glukoselösung (10% in Wasser), 200–500 ml in den ersten 30 min, weitere 500–1000 ml in den nächsten Stunden. Kombination mit 10–20 IE Altinsulin. Bei normaler Nierenfunktion Schleifendiuretika, sonst orale Gabe oder Einläufe mit dem kaliumbindenden Ionenaustauscher Polystyrolsulfonat (Resonium A®) und orale Gabe von 20 ml 70%iger Sorbitlösung zur Erzeugung von Diarrhoen.

Schwere Grade: (Serumkalium >8 mval/l, fehlende P-Zacken, QRS-Verbreiterung): Infusion von 10–30 ml 10%iger Calciumgluconatlösung (antagonistische Wirkung zur Hyperkaliämie auf neuromuskuläre Membranen), danach Glukoseinfusion wie oben und/oder Infusion isotonischer Bikarbonatlösung gegen die bestehende Azidose. Zusätzlich Polysterolsulfonat per os. Bei akuter und fortgeschrittener Niereninsuffizienz ist als sichere Maßnahme die Hämodialyse angezeigt, bzw. die Peritonealdialyse, die nur 20% der Wirksamkeit der Hämodialyse hat.

3.3 Störungen des Säure-Basen-Haushalts

Störungen des Säure-Basen-Haushalts
- Metabolische Azidose
- Metabolische Alkalose
- Respiratorische Azidose
- Respiratorische Alkalose

3.3.1 Allgemeines

Das normale Säure-Basen Gleichgewicht

Der pH-Wert des arteriellen Blutes beträgt 7,40. Er wird als wichtiger Faktor des inneren Milieus in engen Grenzen konstant gehalten. Venöses Blut hat einen pH von 7,35. Der intrazelluläre pH-Wert liegt wahrscheinlich bei 6,9. Normalerweise wird das Säure-Basen-Gleichgewicht hauptsächlich durch Säuren belastet, die im Stoffwechsel entstehen:

- CO_2 (13000–15000 mmol/Tag), das die Lunge ausscheidet.
- Fixe Säuren: Schwefelsäure (aus Methionin und Cystein), Phosphorsäure (aus Nukleinsäuren, Phosphoproteinen, Phospholipiden, Phosphoglycerin), zusammen 50–100 mmol/Tag.
- Organische Säuren (Milchsäure, Acetessigsäure, β-Oxybuttersäure), die normalerweise weiter oxydiert werden, unter abnormen Bedingungen jedoch in größeren Mengen anfallen. Für die Ausscheidung der nichtflüchtigen Säuren ist die Niere zuständig.

Mechanismen der pH-Regulation

Zur Abwendung von pH-Verschiebungen besitzt der Organismus 3 Schutzeinrichtungen, die unterschiedlich schnell wirksam werden und eine unterschiedliche Kapazität aufweisen:

Chemische Puffer

Als schwache Säuren mit ihrem Alkalisalz schwächen sie durch Neutralisation von Säuren und Basen pH-Änderungen ab und sind dabei sofort wirksam. Gesamtkapazität etwa 15 mval/kg.

Bikarbonatpuffer: Wichtigstes Puffersystem des Körpers. Seine Säurekomponente ist CO_2, seine Basenkomponente HCO_3^-. Die quantitative Beziehung zwischen dem pH und dem Bikarbonatpuffer-System wird durch die Henderson-Hasselbach-Gleichung wiedergegeben:

$$pH = 6{,}1 + \log \frac{[HCO_3^-]}{pCO_2 \times 0{,}03}$$

Im normalen Arterienblut beträgt die Bikarbonatkonzentration 25 mval/l, die CO_2-Konzentration (bei pCO_2 40 mmHg) 1,25 mval/l. Daraus berechnet sich der normale pH-Wert wie folgt:

$$pH = 6{,}1 + \log \frac{25}{1{,}25} + \log 20 = 6{,}1 + 1{,}3 = 7{,}4$$

Die schwache Säure CO_2 wird in großen Mengen im Stoffwechsel gebildet und durch die Atmung eliminiert, die damit die CO_2-Konzentration in der extrazellulären Flüssigkeit steuert. In wässerigen Lösungen ist CO_2 wie andere Substanzen gelöst. Ein kleiner Bruchteil geht durch Reaktion mit H_2O in H_2CO_3 über, das in H^+ und HCO_3^- dissoziiert. Insofern kann CO_2 als schwache Säure bezeichnet werden:



$$CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow H^+ + HCO_3^-$$

Bikarbonat wird in der Niere gebildet. Dort fällt es bei der Sekretion von H^+ an (► unten). Überschüsse werden von der Niere ausgeschieden.

Der Bikarbonatpuffer hat eine große Kapazität, weil beide Komponenten nachgeliefert und eliminiert werden können. Normalerweise bleibt ein pH von 7,4 eingestellt. Die Bezeichnung Bikarbonatpuffer ist nicht ganz korrekt, weil nicht nur Bikarbonat, sondern auch CO_2 an der Pufferung beteiligt ist. Es gilt folgendes Gleichgewicht:



$$CO_2 + H_2O \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$$

Ein Anstieg von H^+ durch eine starke Säure, z. B. HCl, verschiebt das Gleichgewicht nach links, verbraucht Protonen und setzt CO_2 und H_2O frei. Ein Abfall von H^+ verschiebt das Gleichgewicht nach rechts, verbraucht CO_2 und H_2O und setzt Protonen und Bikarbonat frei.

Phosphatpuffer: Seine Säurekomponente ist Dihydrogenphosphat, das durch Dissoziation von H^+ in die Basenkomponente Hydrogenphosphat übergeht:



$$H_2PO_4^- \leftrightarrow H^+ + HPO_4^{--}$$

Bei einem pH von 6,8 sind Säure- und Basenkomponente in gleicher Konzentration vorhanden. Daraus ergibt sich intrazellulär, wo der Phosphatpuffer relativ hoch konzentriert ist, eine gute

Pufferbreite. Effektiv ist der Phosphatpuffer auch in der Tubulusflüssigkeit (▶ unten), nicht dagegen im Plasma, das nur wenig Phosphat enthält.

Proteine: Als Zwitterionen können sie Säuren und Basen binden. Im Blut dominiert die Pufferwirkung des intrazellulären Hämoglobins über die der Plasmaproteine bei weitem. Die Proteinpuffer werden vom Bikarbonatpuffer wieder abgelöst.

Respiratorische Säure-Basen-Regulation

Die Atmung entfernt das im Stoffwechsel gebildete CO_2 und reagiert auf pH-Änderungen im Blut mit einer kompensatorischen Senkung oder Erhöhung des arteriellen pCO_2. Das geschieht mit einer Latenz von Minuten, aber mit einer Pufferkapazität, die doppelt so groß ist wie die der chemischen Puffer.

Renale Regulation des Säure-Basen-Gleichgewichts

Die im Stoffwechsel anfallenden mineralischen und organischen Säuren werden durch Bikarbonat neutralisiert, das die Protonen aufnimmt und danach in CO_2 und H_2O zerfällt. Den entstehenden Bikarbonatverlust gleicht die Niere durch Neubildung (Regeneration) von Bikarbonat aus. Damit der Verlust nicht noch größer wird, muss die Niere außerdem das glomerulär filtrierte Bikarbonat durch Rückresorption weitgehend zurückgewinnen. Diese Prozesse laufen im Nephron wie folgt ab:

- **Bikarbonatrückresorption im proximalen Tubulus:** In den Tubuluszellen wird unter enzymatischer Mitwirkung von Carboanhydrase aus 1 CO_2 und 1 H_2O je 1 H+ und 1 HCO_3^- gebildet. Die Reaktion läuft schnell und ohne Entstehung von H_2CO_3 als Zwischenprodukt ab. Vielmehr wird aus dissoziiertem H_2O das OH^- direkt mit CO_2 zu HCO_3^- vereinigt. Das Proton wird im Austausch gegen Na^+ in die Tubulusflüssigkeit sezerniert und reagiert dort mit glomerulär filtriertem HCO_3^- zu H_2CO_3, das sofort in CO_2 und H_2O zerfällt. Das Bikarbonat tritt zusammen mit dem rückresorbierten Na^+ in die peritubuläre Flüssigkeit über und gelangt von dort in den Kreislauf. Die Bikarbonatrückresorption erfolgt also indirekt, da die luminale Membran der Tubuluszellen für Bikarbonat impermeabel ist. Mit diesem Vorgang wird aber noch kein zusätzliches Bikarbonat gewonnen.
- **Bikarbonatproduktion (Regeneration) im proximalen Tubulus durch Sekretion von Ammonium:** Glomerulär filtrierte Glutaminsäure wird von den Tubuluszellen aufgenommen. Danach werden die beiden Aminogruppen abgespalten, wobei pro Molekül 2 Moleküle NH_{4+} und ein Ion Alphaketoglutarat (abgekürzt AKG^{--}) entsteht. Dieses Ion bindet 2 H^+ (zu AKG), die aus CO_2 und H_2O gebildet werden: 2 CO_2+2 H_2O → 2 H^+ 2 HCO_3^-. Das entstandene NH_4^+ wird im Austausch gegen Na^+ in die Tubulusflüssigkeit sezerniert, das Bikarbonat zusammen mit Na^+ in die extrazelluläre Flüssigkeit rückresorbiert. Per Saldo sind aus einem Molekül Glutaminsäure 2 Bikarbonationen entstanden. Bei azidotischer Stoffwechsellage wird in den Körperzellen durch Proteolyse vermehrt Glutaminsäure freigesetzt, aus der die Niere entsprechend mehr Bikarbonat regeneriert.
- **Bikarbonatproduktion durch Ausscheidung titrierbarer Säure im distalen Tubulus und Sammelrohr:** In diesem Nephronabschnitt wird durch die Protonenpumpe in der luminalen Membran der Tubuluszellen aktiv H^+ sezerniert, das wie im proximalen Tubulus aus CO_2 und H_2O entsteht. Das dabei produzierte Bikarbonat wird an die extrazelluläre Flüssigkeit abgegeben. In der Tubulusflüssigkeit reagiert H^+ zunächst mit dem noch nicht rückresorbierten Bikarbonat und löst es in CO_2 und H_2O auf. Der größere Anteil der Protonen wird in der Tubulusflüssigkeit vom Phosphatpuffer gebunden:

  $$HPO_4^{--} + H^+ \rightarrow H_2PO_4^-$$

  Es folgt die Ausscheidung in den Urin als titrierbare Säure. Diese Bezeichnung ergibt sich daraus, dass beim Titrieren des sauren Urins mit NaOH bis pH 7,4 die Säuremenge ermittelt wird, die an Phosphatpuffer gebunden wurde.

Säure-Basen-Bilanz

Die im Stoffwechsel reichlich gebildete schwache Säure CO_2 wird durch die Atmung eliminiert. Die außer CO_2 gebildeten endogenen Säuren (darunter H_2SO_4) verbrauchen Bikarbonat das durch die Nieren ersetzt wird und zwar durch das Bikarbonat, das durch die Ausscheidung von Ammonium und von titrierbarer Säure produziert wird. Quantitativ sieht das wie folgt aus:

Normalerweise werden pro Tag etwa 4320 mmol Bikarbonat glomerulär filtriert. Davon werden 97,7% rückresorbiert und nur 15 mmol mit dem Urin ausgeschieden. Die NH_4^+-Ausscheidung beträgt 60 mmol, die titrierbare Säure im Harn 30 mval. Daraus ergibt sich eine Nettosäureexkretion von 60+30–15=75 mval. Diese Menge ist der Menge des regenerierten Bikarbonat gleichzusetzen, mit der die Nieren den Bikarbonatpuffer stabilisieren.

3.3.2 Metabolische Azidose

Definition. Krankheitsprozess, der zu einem abnormen Absinken des Plasmabikarbonats mit pH-Verschiebung zum Sauren (Azidämie) führt. Bei Patienten mit normaler Atmungsfunktion löst die metabolische Azidose eine kompensatorische Hyperventilation aus, die den pCO_2 senkt und so den pH-Abfall abschwächt. Mit Ausnahme der renalen Kompensation einer respiratorischen Alkalose sind alle Hypobikarbonatämien pathologisch.

Ätiologie und Pathogenese. Bei der Azidose wird endogen mehr Säure produziert, als die Nieren ausscheiden können. Der Bikarbonatverbrauch ist größer als der Zufluss von regeneriertem Bikarbonat aus den Nieren. Klinisch gibt es die nachstehenden 4 Mechanismen, die eine Azidose verursachen.

Erhöhte Säureproduktion durch Störungen der Darmfunktion: In vielen Darmabschnitten unterhalb des Pylorus, einschließlich Pankreas und Gallenblase, wird Bikarbonat sezerniert. Das wird in den sekretorischen Zellen durch die Reaktion $CO_2+H_2O \rightarrow H^++HCO_3^-$ gebildet. Während das Bikarbonat in die Darmsekrete gelangt, treten die Protonen an der basolateralen Zellmembran in die extrazelluläre Flüssigkeit über und erhöhen deren Säuregrad. Diarrhöen und toxische Infektionen steigern die sekretorische Aktivität. Es kommt zu großen Bikarbonatverlusten und entsprechend starkem Protoneneinstrom in die extrazelluläre Flüssigkeit. Die Protonen werden durch extrazelluläres Bikarbonat gepuffert. Wenn dabei der Bikarbonatverbrauch größer wird, als die von den Nieren regenerierte Bikarbonatmenge, resultiert eine metabolische Azidose. Durch den gleichzeitigen Kaliumverlust und die vom Volumenverlust induzierte Aktivierung der Aldosteronsekretion entsteht zusätzlich eine Hypokaliämie.

Erhöhte endogene Säureproduktion durch Stoffwechselstörungen: Der gesunde Körper produziert während des Tages große Mengen organischer Säuren, z.B. 1000 mmol Milchsäure. Diese Säuren dissoziieren und bilden H^+ und organische Anionen, z.B. Laktat. Die Protonen werden vom Bikarbonat abgefangen und die Anionen zu Bikarbonat abgebaut, so dass der Bikarbonatbestand erhalten bleibt. Bei manchen Krankheiten wird die Produktion organischer Säuren gesteigert, ohne dass der Anionenmetabolismus zu Bikarbonat Schritt hält. Dadurch sinkt im Plasma die Bikarbonatkonzentration, während die der Anionen steigt. Es kommt zur Azidose. Die Anionen werden glomerulär filtriert und da sie unvollständig rückresorbiert werden, gehen sie dem Körper als potenzielle Bikarbonatquelle verloren. Zwei typische Formen sind die **Laktatazidose** und die **diabetische Ketoazidose.**

- **Laktatazidose:** Milchsäure ist ein Produkt des anaeroben Stoffwechsels und wird in verschiedenen Geweben gebildet, vor allem in der Muskulatur, im Gehirn und in den Erythrozyten. Laktat wird hauptsächlich in der Leber konsumiert. Zu hohem Laktatanfall kommt es bei Perfusionsstörungen der Gewebe, bei gestörtem Sauerstofftransport des Blutes und extremer Laktatbildung. Daraus ergibt sich, dass Laktatazidosen bei folgenden Krankheitszuständen auftreten: Herz- und Kreislaufversagen, insbesondere Herzstillstand, schwere Sepsis, schwere Krampfanfälle, starke körperliche Anstrengung mit Dehydratation, CO-Intoxikation, Biguanidintoxikation, schwere Anämien, große Malignome mit anaerober Energiegewinnung (Lymphome, Haferzellkarzinome der Lunge).
- **Ketoazidose:** Zu den Ketosäuren werden Acetessigsäure und ihr Derivat β-Hydroxybuttersäure gerechnet, obwohl letztere keine Ketogruppe besitzt. Aus Acetessigsäure entsteht durch Decarboxylierung Aceton, das bei Ketoazidose vermehrt gebildet wird und durch seinen Geruch auf die Störung aufmerksam macht, aber keine Säure ist. Diese werden zusammen als **Ketonkörper** bezeichnet. Die Ketosäuren werden in der Leber aus Fettsäuren gebildet, in größeren Mengen aber erst, wenn die Leber mit Fettsäuren überflutet wird. Das ist bei Insulinmangel der Fall, weil wegen der gestörter Glukoseverwertung aus dem Fettgewebe Fettsäuren mobilisiert werden. Die Ketosäuren sind vollständig dissoziiert. Ihre Protonen verbrauchen extrazelluläres Bikarbonat, die Anionen zirkulieren im Blut, werden schlecht abgebaut, und im Urin ausgeschieden. Lebensbedrohliche schwere Ketoazidosen werden beim dekompensierten Diabetes mellitus beobachtet, in abgeschwächter Form beim Hunger bzw. Fasten (weil die Insulinsekretion gedrosselt ist) und bei Alkoholikern nach anhaltendem Erbrechen, das einen Hungerzustand bewirkt.

Exogen verursachte Azidosen: Methanol und Ethylenglykol verursachen schwerste oft tödliche Azidosen. Methanol wird zu Ameisensäure oxidiert, Ethylenglykol über Glykolsäure zu Oxalsäure.

Salicylate stimulieren das Atemzentrum und führen zur respiratorischen Alkalose. Bei schweren Intoxikationen schließt sich eine metabolische Azidose an, da Salicylat mit verschiedenen Enzymen interferiert und auf diesem Weg zur gesteigerten Produktion organischer Säuren führt.

Renale Störungen der Säureausscheidung

Niereninsuffizienz: Ausschlaggebend für die Entstehung der renalen Azidose ist der Verlust an Nephronen. In erster Linie ist die Bildung von Ammonium herabgesetzt, die bei metabolischen Azidosen kompensatorisch um ein vielfaches gesteigert werden kann. Damit entfällt eine ausreichende Regeneration von Bikarbonat für die Pufferung endogener Säuren.

Renale tubuläre Azidose Typ 1: distale renale tubuläre Azidose (RTA): Gestört ist die aktive H^+-Sekretion im distalen Tubulus und Sammelrohr und damit auch die Rückresorption des in diesen Abschnitt gelangenden Bikarbonats. Durch die verminderte Ausscheidung titrierbarer Säure wird die Bikarbonatregeneration stark herabgesetzt. Verschiedene Ursachen sind möglich: Schwäche der Protonenpumpe, Rückdiffusion von Protonen durch undichte Zwischenleisten, Defekt der H^+-K^+-ATPase, die Protonen im Austausch gegen K^+ sezerniert. Folgen: Schwere Hypobikarbonatämie (oft <10 mmol/l) mit Hyperchlorämie zur Ausfüllung der Anionenlücke, leichte Bikarbonaturie, Urin-pH >5,5. Serumkalium niedrig oder normal. Glomeruläre Funktion relativ normal. Die Ca^{++}-Rückresorption ist herabgesetzt, die Knochen als Puffer setzen Ca^{++} frei. Da Citrat vermindert ausgeschieden wird, kommt es leicht zur Nierensteinbildung, bei Kindern zur Rachitis. Vorkommen: Bei Kindern hereditär, bei Erwachsenen oft mit Sjögren-Syndrom und rheumatoider Arthritis assoziiert, bei Nephrokalzinose und durch Amphotericin B.

Renale tubuläre Azidose Typ 2: proximale RTA: Die Rückresorptionskapazität des proximalen Tubulus für Bikarbonat ist ernied-

rigt, so dass bei einem normalem Plasmaspiegel von 26–28 mmol viel Bikarbonat im Urin ausgeschieden wird. Erst wenn das Plasmabikarbonat durch den Bikarbonatabfluss auf 14–20 mmol/l gesunken ist, wird die Rückresorptionsquote normal. Im distalen Tubulus muss dann nicht mehr viel Bikarbonat rückresorbiert werden, so dass sich die Ausscheidung titrierbarer Azidität zur Regeneration von Bikarbonat normalisiert. Auf niedrigem Niveau des Plasmabikarbonats tritt ein Gleichgewicht ein, so lange keine exogene Bikarbonatzufuhr erfolgt. Die glomeruläre Funktion ist relativ normal. Es resultiert eine hyperchlorämische Azidose mit einem Plasmabikarbonat von 15–20 mmol/l und normalem oder leicht erniedrigtem Serumkalium. Während der Bikarbonaturie ist der Urin alkalisch im Gleichgewichtszustand beträgt der pH <5,5. Der zelluläre Defekt ist nicht geklärt. Es könnte die Na^+/K^+-Pumpe an der basolateralen Membran, die Carboanhydraseaktivität, und der Na^+/H^+-Carrier an der luminalen Membran betroffen sein. **Vorkommen:** Als autosomal-dominante Erbkrankheit selten in isolierter Form. Am häufigsten ist die proximale RTA Teilmanifestation einer globalen Störung der proximalen tubulären Rückresorption, von der auch Glukose, Phosphate, Aminosäuren und Harnsäure betroffen sind (Fanconi-Syndrom). Als erworbene Störung tritt die RTA beim Myelom, bei Schwermetallvergiftungen bei verschiedenen tubulointerstitiellen Erkrankungen und nach Nierentransplantation auf.

Renale tubuläre Azidose Typ 4: hyperkaliämische renale tubuläre Azidose: Hyperchlorämische Azidose mit Hyperkaliämie und leichter Azotämie. Der kausale Defekt ist gewöhnlich eine herabgesetzte Aldosteronsekretion, die zum wegweisenden Symptom der Hyperkaliämie führt. Durch Hypovolämie ist die glomeruläre Funktion beeinträchtigt. Ursache des Aldosterondefizits ist meistens eine mit diabetischer Nephropathie assoziierte Hyporeninämie. In manchen Fällen liegt ein primärer Hypaldosteronismus vor, der von Cortisolmangel begleitet sein kann (Morbus Addison). Gehemmt ist die K^+-Sekretion, während die Protonenpumpe im distalen Tubulus wenig beeinträchtigt ist. Entsprechend liegt der pH-Wert des Urins <5,5. Das Plasmabikarbonat beträgt 15–20 mmol/l. Ursache der Azidose ist die Hyperkaliämie, die im proximalen Tubulus die Ammoniumproduktion hemmt. Es wird angenommen, dass K^+ zusammen mit Bikarbonat aus der extrazellulären Flüssigkeit in die proximalen Tubuluszellen diffundiert und einen intrazellulären pH-Anstieg bewirkt, der die Ammoniumbildung aus Glutamin stoppt. Bei Niereninsuffizienz tritt die Azidose erst im Endstadium mit sehr hohen Kreatininwerten auf und geht nicht obligatorisch mit einer Hyperkaliämie einher. **Vorkommen:** Häufigste RTA bei Erwachsenen, insbesondere bei Diabetikern. Mit Beseitigung der Hyperkaliämie verschwindet auch die Azidose.

Klinik. Bei akuter Azidose beschleunigte und vertiefte Atmung (Kussmaul). Bei chronischer Azidose kann die Steigerung der Respiration der Beobachtung entgehen. Schwere Azidose bewirkt Verwirrtheit, Stupor und Koma, verbunden mit Hypotonie, Tachykardie und Zeichen der Herzinsuffizienz. Oft liegt eine Hypovolämie vor.

Chronische Azidosen können symptomlos sein. Häufig bestehen Körperschwäche und Anorexie mit Gewichtsverlust, im fortgeschrittenen Stadium Erbrechen.

Diagnostik. Vorgeschichte, klinischer Befund und Laborbefunde weisen in der Regel auf das Grundleiden hin. Die klinischen Daten sind zur richtigen Deutung des Säure-Basen-Status unentbehrlich. Notwendige Laboruntersuchungen: Blutgasanalyse mit Mikroanalysengeräten (liefern $paCO_2$, pO_2 und pH, errechnen Plasmabikarbonat, Basendefizit bzw. -überschuss), Bestimmung aller Serumelektrolyte, Blutzucker, Laktatbestimmung, großes Blutbild mit Hämatokrit.

Therapie. Die kausale Behandlung richtet sich nach dem Grundleiden: Schockbekämpfung bei Laktatazidose, Insulingabe bei diabetischer Ketoazidose, Diarrhöbehandlung je nach Ursache, Dialysebehandlung der terminalen Niereninsuffizienz etc. Eine Alkalisubstitution ist bei einem pH-Abfall unter 7,2 notwendig, weil dann die kardialen Komplikationen einsetzen, außerdem bei chronischen irreversiblen metabolischen Azidosen (Niereninsuffizienz, renale tubuläre Azidosen), wenn die Gefahr besteht, dass sonst die Knochenmineralien zur chemischen Pufferung herangezogen werden. Als Folgen der Demineralisierung des Skeletts drohen Osteomalazie, Hyperkalziurie und Nephrokalzinose.

Berechnung des Bikarbonatdefizits: Man geht davon aus, dass Bikarbonat ein Verteilungsvolumen von 50% des Körpergewichtes hat (35 l bei 70 kg). Es muss dann die Differenz zwischen der normalen (24 mmol/l) und der gemessenen Bikarbonatkonzentration des Plasmas mit diesem Volumen multipliziert werden. Da eine Überalkalisierung droht, wenn sich der pH-Wert normalisiert, genügt bei akuter Azidose eine Anhebung der Bikarbonatkonzentration auf 18–20 mmol/l.

Orale Substitution: Mit Natriumbikarbonat-Tabletten (etwa 3 × täglich 1 g). Bei Unverträglichkeit infolge CO_2-Bildung im Magen Citratsalze (Acetolyt , Acidovert). Citrat und Laktat werden im Organismus zu Bikarbonat oxidiert (ungenügend bei schweren Leberschäden und im Schock).

Parenterale Substitution: Infusionen von Natriumbikarbonat (die 8,4%ige Lösung enthält 1 mmol/ml und muss in Verdünnungen von 50–150 mmol/l angewandt werden). Pro Stunde sollen nicht mehr als 1,2 mmol Bikarbonat/kg zugeführt werden, am besten geschieht es in isotonischer Glukoselösung (50–150 ml 8,4%ige Bikarbonatlösung zu 1 Liter 5,45ige Glukoselösung). Die Infusionslösungen dürfen keine Calcium- und Magnesiumsalze enthalten, weil Bikarbonat sonst präzipitiert wird. Während der Infusion sind pH und Bikarbonat zu überwachen.

Normalisierung der Kaliumkonzentration: Beseitigung von Hyperkaliämie (besonders bei RTA Typ 4) und Hypokaliämie (▶ oben).

Dialysetherapie: Indiziert bei schwerer Laktatazidose (z.B. Methanolvergiftung), entweder als Peritoneal- oder als Hämodialyse. Hier sind Laktat und Acetat in der üblichen Dialysierflüssigkeit durch Bikarbonat zu ersetzen und Calcium und Magnesium gesondert intravenös zuzuführen. Auch die Azidose bei terminaler Niereninsuffizienz erfordert eine Dialysebehandlung.

3.3.3 Metabolische Alkalose

Definition. Die metabolische Alkalose ist ein Krankheitsprozess, der einen abnormen Anstieg des Plasmabikarbonats und eine pH-Verschiebung zum Alkalischen bewirkt. Mit Ausnahme der renalen Kompensation einer respiratorischen Azidose sind alle Hyperbikarbonatämien pathologisch. Bei Patientin mit normaler Atmungsfunktion wird die metabolische Alkalose durch Hypoventialtion mit Anstieg des arteriellen p_aCO_2 abgeschwächt.

Ätiologie und Pathogenese. Die metabolische Alkalose entsteht primär durch Säureverluste unterschiedlicher Ursachen. Der Bikarbonatanstieg bedingt eine Hypochlorämie. Wie zu zeigen sein wird, kann die metabolische Alkalose, einmal etabliert, durch 3 Mechanismen perpetuieren: **Volumenverlust, Hypokaliämie, Aldosteronüberschuss.** An ihnen muss deshalb die Therapie ansetzen.

Verlust von Magensaft

Mit dem Verlust von Magensaft durch Erbrechen oder Absaugung gehen H^+, Cl^-, K^+ und Wasser verloren. In den Belegzellen werden Protonen nach der Reaktion $CO_2+H_2O \rightarrow H^++HCO_3^-$ gebildet. Während die Protonen in den Magensaft aktiv sezerniert werden, wird Bikarbonat an die extrazelluläre Flüssigkeit abgegeben. Auf den Verlust von Magensaft reagieren die Belegzellen mit einer Steigerung der Säuresekretion, so dass es zum Bikarbonatanstieg im Blutplasma und der extravaskulären Flüssigkeit kommt. Zum **Fortbestehen der Alkalose** tragen folgende **Mechanismen** bei:

Volumenmangel

Entsteht durch den Wasserverlust nach außen und eine Diuresesteigerung, da vermehrt Bikarbonat mit Na^+ und K^+ als Kationen ausgeschieden wird. Bewirkt eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit folgenden Konsequenzen: Angiotensin II und die durch Aldosteron herbeigeführte Hypokaliämie steigern die Bikarbonatrückresorption im proximalen Tubulus. Bei Hypokaliämie tritt K^+ aus den Zellen aus, begleitet von HCO_3^- als Anion. Die resultierende Ansäuerung des Zellinnern steigert in den proximalen Tubuluszellen die Bikarbonatrückresorption und die Ammoniumbildung. Folge der Hypokaliämie ist auch eine Zunahme des H^+-K^+-Austausches im distalen Tubulus, der die Alkalose verstärkt. Durch diese die Rückresorption und die Regeneration von Bikarbonat verstärkenden Faktoren hört die initiale Bikarbonaturie bald auf und die metabolische Alkalose wird stabilisiert. Nur mit Volumenauffüllung kann die metabolische Alkalose behoben werden.

Diuretikagebrauch

Die Ödembehandlung mit Thiaziden und Schleifendiuretika ist die häufigste Ursache einer metabolischen Alkalose. Zwei Mechanismen sind abzugrenzen:

- **Kontraktionsalkalose:** Da die Diuretika zur Ausscheidung eines bikarbonatarmen Urins führen, bleibt bei schneller Ausschwemmung großer Ödemmengen das Bikarbonat der Ödemflüssigkeit in der extrazelluären Flüssigkeit zurück und erhöht deren Bikarbonatkonzentration. Diese metabolische Alkalose gleicht sich erst langsam aus, bleibt aber bestehen, wenn anschließend ein Volumendefizit erzeugt wird.
- **Hypovolämie:** Wenn dem Blutkreislauf durch Diuretika so viel Flüssigkeit entzogen wird, dass es zur arteriellen Hypovolämie kommt, resultiert wieder eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit Hypokaliämie, die wie oben beschrieben zur metabolischen Alkalose führt und diese stabilisiert. Das geschieht leicht bei Ödemen im »dritten Raum«, also bei Aszites und Pleuraergüssen und beim nephrotischen Syndrom, wenn sich die Flüssigkeitsansammlung im extravaskulären Raum schlechter mobilisieren lässt. Hier bewirkt die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems nicht nur die Entstehung einer hypokaliämischen Alkalose, sondern eine gesteigerte Rückresorption von Wasser und Salz. Zur Stabilisierung einer metabolischen Alkalose kann die niedrige Cl^--Konzentration im distalen Tubulus beitragen. Sie entsteht durch Hypovolämie-induzierte Steigerung der proximalen Rückresorption von NaCl, zumal die Cl^--Konzentration bereits im Plasma erniedrigt ist. Cl^--Mangel im diastalen Tubulus stimuliert über die Macula densa die Reninsekretion und begünstigt die Diffusion von Cl^- aus dem Interstitium in das Tubuluslumen. Die entstehende luminale Elektronegativität steigert die H^+-Sekretion.

Posthyperkapnische metabolische Alkalose

Die renale Kompensation einer respiratorischen Azidose führt zur Hyperbikarbonatämie. Wenn der p_aCO_2 durch maschinelle Ventilation schnell gesenkt wird, steigt der HCO_3/pCO_2-Quotient, womit eine metabolische Alkalose etabliert ist. Durch einen »Memory-Effekt« kann die Alkalose für 24 Stunden bestehen bleiben.

Mineralokortikoidüberschuss

Durch Steigerung der K^+- und H^+-Sekretion im distalen Tubulus führt der Mineralokortikoidüberschuss zur hypokaliämischen metabolischen Alkalose. Es kommt aber nicht zum Volumenmangel weil die Na^+-Rückresorption gesteigert ist, der aus osmotischen Gründen eine Rückresorption von Wasser parallel geht. Vorkommen: beim primären Aldosteronismus und Cushing-

Syndrom. Etwas anders ist es beim Bartter-Syndrom, bei dem die gestörte Cl^--Rückresorption im dicken aufsteigenden Schenkel der Henle-Schleife durch Natriurese zum Volumenmangel und zum sekundären Aldosteronismus führt.

Klinik. Verwirrtheit, Benommenheit, Parästhesien, Muskelkrämpfe, Tetanie, auch zerebrale Krampfanfälle (Ionisierung des Calcium nimmt ab), Muskelschwäche bei gleichzeitiger Hypokaliämie, Herzrhythmusstörungen, erhöhte Digitalisempfindlichkeit. Im Übrigen die Symptome des Grundleidens.

Diagnostik. Sie ergibt sich in der Regel aus Vorgeschichte, Untersuchungsbefund und allgemeinem Laborstatus, ergänzt durch Blutgasanalyse mit Säue-Basen-Status. Der Harn ist bei chronischer Alkalose sauer, ein Zeichen, dass vollständige Bikarbonatrückresorption notwendig ist, um die erhöhte Bikarbonatkonzentration des Plasmas zu erhalten.

Therapie. Behandlung des Grundleidens, außerdem sind je nach Schweregrad folgende Maßnahmen erforderlich:
- **Natriumchlorid-Infusionen:** Sie beseitigen alle durch Volumenmangel stabilisierten metabolischen Alkalosen, indem sie die arterielle Hypovolämie und damit die gesteigerte proximale Bikarbonatrückresorption aufheben. Zugleich werden der sekundäre Aldosteronismus und die Hypokaliämie beseitigt. Mineralokortikoidbedingte Alkalosen sind gegenüber Infusionen von physiologischer Kochsalzlösung resistent.
- **Spironolacton:** Hemmt die Alkalose bei gesteigerter Mineralokortikoidaktivität verschiedener Ursachen und trägt bei allen Alkalosen schnell zum Ausgleich des Kaliummangels bei.
- **Kaliumsubstitution:** Möglich per os, nötigenfalls intravenös.
- **Dialysebehandlung:** Bei alkalotischen Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz zur raschen Normalisierung des pH indiziert.

3.3.4 Respiratorische Azidose

Definition. Die respiratorische Azidose ist ein Krankheitsprozess, der einen abnorm hohen Anstieg des arteriellen pCO_2 (p_aCO_2) mit pH-Verschiebung zum Sauren verursacht. Mit Ausnahme der respiratorischen Kompensation für eine metabolische Alkalose sind alle Hyperkapnien pathologisch. Bei Patienten mit intakter Nierenfunktion verursacht die respiratorische Azidose einen kompensatorischen Anstieg des Plasmabikarbonats, der die pH-Verschiebung abschwächt.

Ätiologie und Pathogenese. Ein erhöhter p_aCO_2 ist immer auf eine alveoläre Hypoventilation zurückzuführen, da es in der Lunge für CO_2 kein Diffusionshindernis gibt. Auf dem erhöhten pCO_2-Niveau im arteriellen Blut kommen Produktion und Abatmung von CO_2 ins Gleichgewicht. Die alveoläre Ventilation kann durch folgende Störungen beeinträchtigt werden:

Nichtpulmonale Ursachen:
- **Zentrale Atemdepression:** Durch Narkotika, Alkaloide (Morphium, Heroin) und Schlafmittel (Barbiturate, Methaqualon). Bei Lungenerkrankungen können schon Tranquilizer (Benzodiazepine u.a.) das Atemzentrum bedrohlich hemmen. Direkte Läsionen des Atemzentrums kommen durch zerebrale Insulte, Tumoren und Enzephalitiden zustande. Unklar ist die Ursache der zentralen Schlafapnoe.
- **Innervationsstörungen der Atemmuskeln:** Rückenmarkschädigungen oberhalb C5, Läsion des Phrenikusnervs, amyotrophische Lateralsklerose, Poliomyelitis, multiple Sklerose, Botulismus, Myasthenia gravis.
- **Störungen der Atemmuskeln:** Muskelschwäche bei schwerer Hypokaliämie, Erschöpfung bei Überanstrengung (COPD), extreme Unterernährung, Myxödem, Muskelparalyse durch Pharmaka (in der Chirurgie), primäre Muskelerkrankungen (z.B. Duchenne-Muskelatrophie).

Pulmonale Ursachen:
- **Akute Lungenerkrankungen:** Pneumonie, Lungenödem, Lungenembolie, Asthmaanfall, exazerbierte chronische Lungenkrankheit. In leichten und mittelschweren Fällen kann es durch Hyperventilation zur respiratorischen Alkalose kommen. Akute respiratorische Azidosen sind gewöhnlich schwer, weil die renale Kompensation erst nach einigen Tagen einsetzt.
- **Chronische Lungenerkrankungen:** Sie entwickeln sich langsam und bestehen für lange Zeit. Wichtigstes Beispiel ist die chronische obstruktive Lungenerkrankung der Raucher mit emphysematischer und bronchitischer Komponente. Die chronische Bronchitis führt eher zur Hyperkapnie als das Emphysem. Da die Hyperkapnie allmählich entsteht, wird sie durch gesteigerte renale Bikarbonatproduktion lange Zeit kompensiert. Der erhöhte pCO_2 in den proximalen Tubuluszellen führt zur gesteigerten Ammoniumbildung und damit zur vermehrten Bikarbonatregeneration. Auch die tubuläre Protonensekretion nimmt zu. Durch die gesteigerte Rückresorptionskapazität für Bikarbonat bleibt die kompensatorische Hyperbikarbonatämie bestehen. Im Finalstadium entwickelt sich indessen eine schwere respiratorische Azidose.

Effekte der respiratorischen Azidose auf den Organismus: Es handelt sich oft um Summationswirkungen von Azidose, Hyperkapnie und Hypoxämie. Betroffen sind das neuromuskuläre und das kardiovaskuläre System. Durch zerebrale Vasodilatation als Folge der Hyperkapnie kann ein Hirnödem entstehen. Andererseits werden p_aCO_2-Drücke bis 100 mmHg oft gut toleriert, wenn die Oxygenation ausreicht.

Klinik. Veränderungen des Bewusstseins von Lethargie über Stupor bis zum Koma stehen im Vordergrund. Angst- und Erregungszustände kommen vor, Kopfschmerzen, Papillenödem und Krämpfe sowie fokale Paresen durch ein Hirnödem. Durch Vasodilatation führt die Hyperkapnie zur Steigerung des Herzminutenvolumens mit warmer Haut. Ventrikuläre Rhythmusstörungen entstehen durch Hypoxämie und Azidämie, nicht durch Hyperkapnie.

Diagnostik. Die Ursache der respiratorischen Azidose ist aus der Vorgeschichte, dem körperlichen Untersuchungsbefund und den Lungenfunktionsprüfungen abzuleiten. Der Schweregrad ergibt sich aus der Blutgasanalyse inklusive pH- und Bikarbonatbestimmung.

Therapie. Vorrang hat eine ausreichende Oxygenation, die durch Freimachen der Atemwege, Sauerstoffzufuhr und wenn notwendig durch maschinelle Beatmung herbeizuführen ist. Danach hat sich die Behandlung gegen die Ursache der respiratorischen Insuffizienz zu richten wobei die Zielsetzung eine Verbesserung der alveolären Ventilation mit möglichst weitgehender Beseitigung der Hyperkapnie ist. Wenn Patienten mit chronischer respiratorischer Azidose wegen akuter respiratorischer Insuffizienz vorübergehend beatmet werden müssen, ist auf eine langsame Absenkung des pCO_2 zu achten, da sonst eine Alkalämie entstehen kann.

Eine Behandlung mit Bikarbonat ist nach Atemstillstand mit zusätzlicher Laktatazidose gerechtfertigt, nicht bei chronischer unkomplizierter respiratorischer Azidose. Sie würde den respiratorischen Drive des niedrigen pH hemmen und Hypoxie und Hyperkapnie verstärken. Bei Patienten mit zusätzlicher metabolischer Alkalose durch Diuretika können Carboanhydrasehemmer zur Erzeugung einer mäßigen Azidämie gegeben werden, um die Atemstimulation zu verbessern.

3.3.5 Respiratorische Alkalose

Definition. Die respiratorische Alkalose ist ein Krankheitsprozess, der einen abnormen Abfall des p_aCO_2 verursacht und dadurch den pH in alkalischer Richtung verschiebt. Mit Ausnahme der respiratorischen Kompensation einer metabolischen Azidose sind alle Hypokapnien pathologisch. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion bewirkt die respiratorische Alkalose einen kompensatorischen Abfall des Plasmabikarbonats, der dem pH-Anstieg bremst.

Ätiologie und Pathogenese. Eine respiratorische Alkalose resultiert bei alveolärer Hyperventilation, wenn die ventilatorische Anstrengung die ventilatorische Last übersteigt. Im Falle einer respiratorischen Azidose ist es umgekehrt. Bei erniedrigtem p_aCO_2 kommen Produktion und Abatmung von CO_2 nach kurzer Zeit wieder ins Gleichgewicht. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion wird die respiratorische Hyperventilation durch Senkung des Plasmabikarbonats kompensiert, indem die renale Bikarbonatproduktion gedrosselt wird, speziell die Ammoniumausscheidung.

Abnorme Stimuli der Ventilation:

- **Hypoxämie und Gewebehypoxie:** Die hypoxämische Stimulation des Atemzentrums erfolgt über die Chemorezeptoren in Carotissinus. Sie nimmt linear mit dem Absinken der arteriellen O_2-Sättigung zu. Die induzierte Hyperventilation lässt den p_aO_2 steigen, während der p_aCO_2 sinkt. Gewebehypoxie kann auch ohne Hypoxämie die Atmung stimulieren (schwere Anämie, Hypotonie, CO-Vergiftung).
- **Stimulation sensorischer pulmonaler Rezeptoren:** Sie sind in der Wand der terminalen Bronchiolen und in den Alveolen lokalisiert. Wenn Dehnungsrezeptoren durch Ödeme oder Irritationsrezeptoren durch purulenten Debris gereizt werden, senden sie stimulierende Impulse zum Atemzentrum aus.
- **Direkte Stimulation des Atemzentrums:** Erhöhte Progesteronspiegel bei Schwangeren, toxische Stoffe bei Lebernekrosen, verschiedene exogene Toxine, Salizylate, Erregertoxine (Sepsis, Fieber) und Hirntraumen.
- **Psychologische Faktoren:** Angst, Schreck, Schmerz, emotionaler Stress.

Pulmonale Ursachen der respiratorischen Alkalose: Pneumonien, Lungenödem, Asthma bronchiale, Lungenembolie, interstitielle Fibrose. Bei den aufgeführten Krankheitszuständen ist die respiratorische Alkalose gewöhnlich nur ein Initialsymptom, stimuliert durch Reizung pulmonaler Rezeptoren oder psychischer Erregung. In schweren Fällen erfolgt durch anhaltenden Sauerstoffmangel der Übergang in eine respiratorische Azidose (▶ oben).

Effekte der respiratorischen Alkalose auf den Organismus: Akute Hypokapnie bewirkt eine zerebrale Vasokonstriktion mit entsprechenden Folgen (▶ unten). Die neuromuskuläre Erregbarkeit nimmt, teils durch die Alkalose direkt, teils durch Abnahme des ionisierten Calciums zu. Die Pulsfrequenz steigt an, der Blutdruck bleibt konstant. Im EKG können trotz normaler Kranzgefäße ST-Senkungen auftreten, vielleicht durch Koronarspasmen. Bei schwerer Alkalämie beobachtet man Rhythmusstörungen, besonders am Respirator. Übelkeit und Erbrechen begleiten die Höhenkrankheit, induziert durch Hypoxie.

Klinik. Typisch ist die Hyperventilationstetanie mit Engegefühl auf der Brust, Ängstlichkeit, Schwindel, Parästhesien um die Mundpartie, an Händen und Füßen mit positivem Chvostek-Reflex und Pfötchenstellung (Karpopedalspasmen). Erregungszustände können in Benommenheit und Somnolenz übergehen. Die psychogene Hyperventilation flaut dann ab. Bei den organischen Formen ist die Symptomatik ähnlich, aber nicht so dramatisch.

Diagnostik. Entscheidend ist der Nachweis eines erniedrigten p_aCO_2 und ein ins Alkalische verschobener pH-Wert. Je nach Kompensationsgrad ist das Plasmabikarbonat herabgesetzt. Vorgeschichte, klinischer Befund und allgemeiner Laborstatus tragen zur Klärung der Ursache bei.

Therapie. Bei psychogener Hyperventilationstetanie im Anfall Sedierung mit Diazepam. Schnell wirksam ist die i.v. Injektion von 10 ml einer 10%igen Calciumgluconatlösung. Nach dem Anfall Patientenaufklärung über den harmlosen Mechanismus der Störung, evtl. Psychotherapie. Im Übrigen richtet sich die Behandlung nach der Ursache. Eine hypoxisch induzierte Hyperventilation ist mit O_2-Zufuhr zu behandeln.

3.4 Störungen der globalen Nierenfunktion

Störungen der globalen Nierenfunktion

Akutes Nierenversagen (ANV)

Chronisches Nierenversagen

- kardiovaskuläre und pulmonale Störungen
- hämatologische und immunologische Störungen
- renale Osteopathie
- gastrointestinale Störungen
- Störungen des zentralen und peripheren Nervensystems

Dialyse und Transplantation

3.4.1 Akutes Nierenversagen (ANV)

Definition. Plötzlicher Abfall der glomerulären Filtration aus prärenalen, renalen und postrenalen Ursachen mit raschem Konzentrationsanstieg von Harnstoff und Kreatinin im Serum (Azotämie). In etwa 50% der Fälle besteht eine Oligurie (Urinausscheidung (<500 ml/Tag), selten eine Anurie.

Ätiologie und Pathogenese.

Prärenales ANV: Häufigste Form des ANV. Ursache ist eine leichte bis mittelgradige renale Hypoperfusion ohne Parenchymläsionen bei Hypovolämie (Blutverlusten, Dehydratation, Sequestration von extrazellulärer Flüssigkeit bei Aszites und Anasarka) und kardiogenem Blutdruckabfall (schwere Herzinsuffizienz, kardiogener Schock). Durch reflektorische Sympathikusstimulation und Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems kommt es zur Vasokonstriktion in der Niere, der Haut und im Splanchnikusgebiet. Anfangs wird die glomeruläre Filtrationsrate durch autoregulatorische Dilatation der afferenten Arteriolen, lokale Sekretion von Prostaglandinen und Angiotensin II aufrechterhalten, später nicht mehr. Nach Beseitigung der Hypoperfusion normalisiert sich die Nierenfunktion schnell. Schwere anhaltende Hypoperfusion führt zur ischämischen Parenychymschädigung und damit zum intrinsischen akuten Nierenversagen.

Intrarenales ANV: Plötzliches Nierenversagen durch Läsionen des Nierenparenchyms.

Formen:

- **Akute tubuläre Nekrose:** Liegt in über 90% der Fälle vor, und kann ischämisch oder toxisch bedingt sein:
  - **Ischämische Variante:** Durch hochgradige Hypoperfusion kommt es zu fokalen tubulären Nekrosen an multiplen Stellen des Nephrons. Ursächlich sind die gleichen Störungen wie beim prärenalen ANF, nur in höherem Schweregrad.
  - **Nephrotoxische Variante:** In Betracht kommen exogene Toxine (Röntgenkontrastmittel, besonders bei Paraproteinämien, Cyclosporine, Aminoglykoside, Cisplatin, Ethylenglykol, Narkosemittel, Abortive, insbesondere Seifen) und endogene Toxine (bei Rhabdomyelose, Peritonitis, Sepsis, Schwangerschaftstoxikose, Leberinsuffizienz und Hämolyse durch inkompatible Bluttransfusionen). Sie führen teils über intrarenale Vasokonstriktion, teils durch direkte Toxineffekte zu konfluierenden Nekrosen des proximalen Tubulusepithels mit erhaltener Basalmembran, entlang der die Regeneration erfolgt. Das Tubuluslumen wird mit Zelldetritus verstopft.
- **Interstitielle Nephritis:** allergisch (bei Allergie gegen Penicillin, Sulfonamide, Diuretika und Captopril), infektiös (bei akuter Pyelonephritis, Leptospirose und Cytomegalie), infiltrativ (bei Lymphomen, Leukämien und Sarkoidose).
- **Glomeruläre Läsionen:** akute Glomerulonephritis, Vaskulitis, disseminierte intravaskuläre Gerinnung, thrombotische thrombopenische Purpura, Lupus erythematodes.
- **Tubuläre Obstruktion durch Ablagerungen:** Myelomproteine, Harnsäure, Oxalat, Sulfonamide, Methotrexat.
- **Renovaskuläre Obstruktion:** Nierenarterienverschluss, Aortendissektion, Nierenvenenthrombose.

Postrenales ANV: Bei akuter Harnverhaltung durch Prostatahypertrophie oder Blasentumoren, ferner bei doppelseitigem Uretherverschluss durch Koagula oder Konkremente. Bei Zustand nach Nephrektomie kann ein Uretherverschluss der Restniere vorliegen.

Klinik.

Prärenales ANV: Die Ursachen der renalen Hypoperfusion sind meistens offensichtlich: Exsikkose, Fieber, Herzinsuffizienz, intra- und postoperative Hypotonie, Kreislaufschock etc. Azotämie und Oligurie bilden sich nach Normalisierung des Kreislaufs innerhalb von Stunden oder 1–2 Tagen vollständig zurück.

Akutes intrarenales Nierenversagen: Die häufigste Form, eine akute tubuläre Nekrose, tritt gewöhnlich ohne klinische Symptome auf. Bei akuter interstitieller Nephritis können Symptome der Grundkrankheit vorhanden sein. Das Nierenversagen

manifestiert sich mit nachlassender Harnausscheidung und ansteigender Azotämie.

Der Prozess ist reversibel und verläuft in 3 Stadien:

- **Initialphase:** Umfasst den Zeitabschnitt vom Beginn der Nierenschädigung bis zur Ausbildung der Niereninsuffizienz mit Azotämie und Oligurie. Dauer Stunden bis wenige Tage.
- **Stationäre Phase:** Dauert vom Beginn des definitiven organischen Nierenversagens bis zum Einsetzen der Spontanremission und ist durch folgende Symptome gekennzeichnet:
  - **Oligurie:** Absinken der Harnausscheidung unter 500 ml pro Tag, (Durchschnitt 150 ml). Nicht selten werden über 400 ml eines isosthenurischen Harns ausgeschieden (besonders bei Nierenversagen durch nephrotoxische Antibiotika und bei hochdosierten Diuretika), die zur Elimination der stickstoffhaltigen harnpflichtigen Substanzen allerdings nicht genügen. Nur ausnahmsweise kommt es zur totalen Anurie. Diese muss stets an postrenale Ursachen denken lassen.
  - **Azotämie:** Das Kreatinin, ein Produkt des Kreatinphosphatstoffwechsels im Muskel, steigt im Serum pro Tag um 1–2 mg/dl an, bei Muskeltraumen und schwerem Katabolismus um mehr als 3 mg/dl täglich. Die Harnstoffkonzentration des Serums geht täglich um 20–40 mg/dl in die Höhe, entsprechend einem Proteinkatabolismus von 20–40 g pro Tag. Bei stärkerem Eiweißzerfall (Traumen, Sepsis, Fieber) kann der tägliche Anstieg 150 mg/dl erreichen.
  - **Hyperkaliämie:** Durch Freisetzung aus dem Gewebe steigt die Kaliumkonzentration des Serums täglich um 0,3–0,5 mval/l an, bei exogener Kaliumzufuhr und ausgedehntem Gewebezerfall schneller.

! Oberhalb 6,5 mval/l beginnen die Symptome der Hyperkaliämie: Muskelschwäche, EKG-Veränderungen, Bradykardie, finaler Herzstillstand.

  - **Metabolische Azidose:** Durch endogene Produktion nichtflüchtiger Säuren, deren Elimination unterbleibt, sinkt das Plasmabikarbonat täglich um 1–2 mmol/l. Die Anionenlücke nimmt entsprechend zu.
  - **Hypokalzämie und Hyperphosphatämie:** Das Serumcalcium kann innerhalb weniger Tage auf 4,2–3,2 mval/l absinken, das anorganische Serumphosphat auf 6–8 mg/dl ansteigen. Der Mechanismus dieser Veränderungen ist nicht genau geklärt. Auch die Magnesiumkonzentration des Serums nimmt zu.
  - **Salz- und Wasserretention:** Nicht obligatorisch, aber durch Fehler in der Bilanzierung des Wasser- und Salzhaushaltes häufig. Etwa 400 ml Wasser entstehen im Stoffwechsel endogen. Bei Hypervolämie drohen periphere Ödeme und Lungenödem, bei Wasserretention Hyponatriämie und Hirnödem.
  - **Hyperurikämie:** Anstieg der Harnsäurekonzentration auf Werte zwischen 9 und 12 mg/dl infolge gestörter Exkretion.
  - **Hämatologische Veränderungen:** Bei prolongiertem Verlauf kommt es zur Anämie (Hämodilution, Hämolyse, Erythropoesestörung, Blutungen) und zu Hämostasestörungen (qualitative Plättchendefekte, verminderte Plättchenproduktion, Gerinnungsstörungen, Kapillardefekte). Meistens besteht eine Leukozytose.
  - **Kardiovaskuläre Komplikationen:** Herzinsuffizienz, Rhythmusstörungen, Hypertonie. Entstehen meistens durch Volumenüberlastung und Elektrolytstörungen.
  - **Gastrointestinale Störungen:** Appetitmangel, Übelkeit und Erbrechen, verbunden mit deutlicher Gewichtsreduktion sind häufig. Meteorismus, Subileus und Stressulzera im Magen und im Kolon mit erheblichen Blutungen kommen in 10% der Fälle vor.
  - **Neurologische und psychiatrische Komplikationen:** In undialysierten Fällen kommt es mit fortschreitender Azotämie zur Lethargie, Somnolenz, Verwirrtheit und schließlich zum Koma. Erregungszustände, Flattertremor, fibrilläre Zuckungen und zerebrale Anfälle treten hinzu. Durch Dialyse lassen sich diese Urämiesymptome beseitigen oder verhindern.
  - **Infektionen:** Komplizieren das akute Nierenversagen in 30–70% der Fälle und sind eine häufige Todesursache. Die Infektresistenz ist herabgesetzt. Es dominieren Infektionen des Respirationstraktes (Tracheitis, Bronchitis, Bronchopneumonie), gefolgt von Harnwegsinfekten (fehlende Erregerauswaschung bei Oligurie, Keimverschleppung durch Blasenkatheter) und Wundinfektionen (posttraumatisch und postoperativ).

Postrenales Nierenversagen: Manifestiert sich oft mit akuter Anurie und im Falle einer Harnverhaltung am Blasenausgang mit Anschwellung des Abdomens und Schmerzen. Erst nach Beseitigung des Abflusshindernisses erholt sich die Niere wieder, meistens in wenigen Tagen.

Differenzialdiagnose. Die Diagnose des prärenalen ANV ergibt sich gewöhnlich aus der Anamnese und den klinischen Begleitumständen. Das Urinsediment ist bis auf hyaline Zylinder unauffällig. Die Osmolarität des Urins ist >500 mosmol/l, das spez. Gewicht >1.020, die Na-Konzentration <10 mval/l.

Das intrinsische renale ANV lässt sich von einer vorausgegangenen Ischämie oder von der Einwirkung exogener oder endogener Toxine ableiten. Häufig besteht eine Proteinurie (<1 g/Tag) mit schmutzig-braunen granulierten Zylindern im Sediment. Bei glomerulären Läsionen ist die Proteinurie stärker (>1 g/Tag) und von einer Mikrohämaturie begleitet. Die Osmolarität des Urins liegt bei 300 mval/l, das spez. Gewicht bei 1.010, die Na-Konzentration >20 mval/l.

Nicht selten wird ein ANV durch das Endstadium einer latent gebliebenen chronischen Nephritis oder Pyelonephritis vorgetäuscht. Letzteres ist wahrscheinlich, wenn eine stärkere Anämie vorliegt und das Sonogramm verkleinerte oder narbig veränderte Nieren zeigt. Genauen Aufschluss, gibt die Nierenbiopsie. Ein postrenales ANV ist in jedem Fall sofort durch Sonographie bzw. urologische Untersuchung auszuschließen.

Prophylaxe. Präoperative Auffüllung des extrazellulären Volumens. Keine Röntgenkontrastmittel bei diabetischer Nephropathie, funktionell geschädigten Nieren und monoklonalen Immunglobulinen im Serum. Mannit- und Bikarbonatdiurese bei Patienten mit Myoglobinurie zur Verminderung der Tubulusschädigung. Bei erhöhtem Harnsäureanfall (Chemotherapie) Allopurinol und Harnalkalisierung. Kontrollen der Nierenfunktion und der Blutspiegel bei Gabe nephrotoxischer Medikamente. Keine nichtsteroidalen Antirheumatika (Indomethacin u.a.) bei Zuständen oder Gefahren einer mangelhaften Nierenperfusion (hemmen die Bildung vasodilatorischer Prostatglandine).

Therapie.
Prärenales ANV: Beseitigung der Hypovolämie durch Infusion isotoner Kochsalzlösung (nach gastrointestinalen Flüssigkeitsverlusten evtl. mit 0,45%iger Kochsalzlösung, da hypotone Flüssigkeit verloren ging). Nach Blutverlusten zusätzlich Erythrozytenkonserven. Kontrolle des zentralen Venendrucks zur Vermeidung einer Überperfusion und Überwachung des Serumkaliums, Serumnatriums und Säure-Basen-Status. Behandlung des kardiogenen Schocks mit positiv inotropen Mitteln, antiarrhythmisch oder evtl. mit intraaortaler Gegenstrompulsation. Falls die Perfusionsstörung noch nicht zur ischämischen Nierenschädigung geführt hat, kommt die Diurese innerhalb weniger Tage in Gang. Andernfalls ist mit der Therapie wie bei intrinsischem ANV fortzufahren.

Intrarenales ANV: Es gilt, die Phase bis zur Regeneration der Nierenfunktion zu überbrücken und im Fall eines irreversiblen Nierenversagens eine permanente Nierenersatztherapie einzuleiten. Medikamentös lässt sich die Remission nicht beschleunigen. Bei akuter Glomerulonephritis oder Vaskulitis und auch bei eindeutig allergischer Genese des ANV werden gegen die Grundkrankheit Glukokortikoide eingesetzt. Stark erhöhte Blutdruckwerte sind konsequent zu senken. Nur bei Überwässerung können zunächst Schleifendiuretika versucht werden, ansonsten sind sie nicht indiziert.

Behandlungsmaßnahmen:
- **Flüssigkeits- und Salzzufuhr:** Flüssigkeitsbeschränkung auf 500–700 ml plus Harnvolumen, bei Überwässerung stärkere Restriktion. Kochsalz zur Vermeidung von Retention und Hypertonie stark einschränken. Kaliumzufuhr ganz ausschalten.
- **Ernährung:** Möglichst isokalorisch, um die bestehende katabole Stoffwechsellage nicht zu verstärken. Eiweiß als Quelle harnpflichtiger Stickstoffverbindungen auf 0,6 g/kg reduzieren, Kohlenhydrate >150 g/Tag, Fett zur Ergänzung des Kalorienbedarfs.
- **Behandlung der Hyperkaliämie:** Sofortmaßnahme bei Werten über 6,0 mval/l: intravenöse Gabe von Bikarbonat (44 mval in 5 min) oder Infusion von 200 ml einer 20%igen Glukoselösung mit 20–30 E Insulin. Kalium wird dadurch in den intrazellulären Raum verschoben, aber nicht eliminiert. Schnell wirksam ist auch die Injektion von 10 ml einer 10%igen Calciumchloridlösung (Membranstabilisierung gegen Hyperkaliämieeffekt). Der permanente Anstieg des Kaliums im Serum kann durch orale Gaben von Calcium-Resonium verzögert werden, das auch als rektaler Einlauf effektiv ist. Schnell und sicher wirkt die Nierenersatztherapie.
- **Azidosebehandlung:** Nur bei Absinken des Serumbikarbonats auf Werte unter 15 mmol/l bzw. einem arteriellen pH unter 7,2 erforderlich. Da Bikarbonat die extrazelluläre Flüssigkeit vermehrt, darf es nur mit Vorsicht substituiert werden.
- **Nierenersatztherapie:** Die Indikationen sind in Tab. 3.2 aufgeführt. Heutzutage wird die Nierenersatztherapie beim oligurischen Nierenversagen eher frühzeitig eingesetzt (Harnstoff >100 mg/dl), um bald eine hochkalorische Ernährung ohne Eiweißrestriktion durchführen zu können.
- **Methoden der Nierenersatztherapie:** Man hat die Wahl zwischen **Hämofiltration, Hämodiafiltration und Peritonealdialyse.** Beim ANV kommen hauptsächlich die kontinuierliche venovenöse Hämofiltration (CVVH) oder die kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration (CVVHD) zum Einsatz (Abb. 3.5). Die Hämodialyse wird unter fortlaufender Antikoagulation mit einer Heparininfusion (500–1000 IE/Std.) durchgeführt. Der Gefäßzugang erfolgt dabei mit einem in der V. jugularis oder V. subclavia platzierten doppellumigen Katheter. Das entnommene Blut wird mit einer Pumpe umgetrieben, die den hydrostatischen Druck für die Filtration durch die semipermeable Membran des Hämofilters erzeugt. Bei der CVVH wird das Ultrafiltrat verworfen und durch

Tabelle 3.2. Indikationen zur Nierenersatztherapie beim akuten Nierenversagen

Anurie >12 Stunden trotz konservativer Therapie
Hyperkaliämie >6,5 mval/l
Überwässerung mit interstitiellem Lungenödem
Serumharnstoff >180 mg/dl
Serumkreatinin >6,8 mg/dl
Symptome der Urämie:
Übelkeit
Erbrechen
Somnolenz
Krampfanfall
Koma
Blutungsneigung
Metabolische Azidose mit pH <7,2 (medikamentös nicht zu beeinflussen)

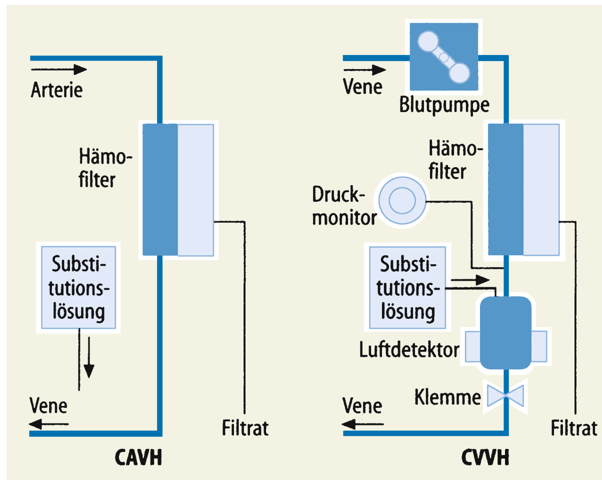


Abb. 3.5. Kontinuierliche arteriovenöse und venovenöse Hämofiltration (aus Lexikon Medizin. Springer, Berlin 2004)

Infusion einer isotonischen Elektrolytlösung ersetzt. Bei der CVVHD befindet sich der Filter in einer Dialysekammer, die mit Dialysierflüssigkeit durchströmt wird, so dass eine Blutreinigung durch Diffusion und nach Bedarf auch durch Ultrafiltration erfolgen kann. Die Notwendigkeit einer Infusion entfällt. Mit beiden Verfahren lassen sich Überwässerung, Azotämie, Hyperkaliämie und Azidose beherrschen. Analog funktionieren die kontinuierliche arteriovenöse Hämofiltration (CAVH) und die kontinuierliche arteriovenöse Hämodiafiltration (CAVHD). Hierbei wird das Blut einer Arterie entnommen und vom Blutdruck, der auch den Filtrationsdruck im Hämofilter erzeugt, in eine Vene zurückgepumpt. Da die Methode einen stabilen Kreislauf und einen arterieller Zugang erfordert, wird sie wenig benutzt.

Die **Peritonealdialyse** ist etwas umständlicher zu installieren, in Bezug auf Blutreinigung aber ebenso effektiv wie CVVH und CVVHD. Sie ist bei hämodynamisch instabilen und bei jugendlichen Patienten vorteilhaft und erfordert keine Antikoagulation.

Beim ANV wird eine kontinuierliche automatische Peritonealdialyse durchgeführt. Dazu dient ein automatisch arbeitendes Dialysatwechselgerät, in das die Frequenz der Wechsel einprogrammiert wird. Zum Flüssigkeitsentzug wird das Dialysat durch Glukose in unterschiedlichem Grad hyperosmolar gemacht.

Erholungsphase: Sie ist gekennzeichnet durch den Wiederanstieg der Harnausscheidung und Übergang in eine mehrwöchige Polyurie mit Harnmengen von über 2 Litern täglich. Anfangs verdoppelt sich die Harnmenge täglich, am 3. Tag wird meistens 1 Liter erreicht. Bei dialysierten und nichtoligurischen Patienten steigt die Harnausscheidung nicht so massiv, weil weniger retinierte Flüssigkeit auszuscheiden ist. Bei einem Harnvolumen über 1500 ml täglich beginnen Harnstoff und Kreatinin im Serum zu sinken und normalisieren sich innerhalb von 10–25 Tagen. GFR und Konzentrationsfähigkeit können in 3–12 Monaten zur Norm zurückkehren. Oft bleibt eine mäßige Herabsetzung der GFR und des Konzentrationsvermögens auf Dauer bestehen sowie auch eine Verminderung der maximalen H^+-Sekretion im distalen Nephron. Diese Defizite sind ohne klinische Bedeutung. Nur 5% der Patienten benötigen im Anschluss an das ANV eine permanente Nierenersatztherapie.

Prognose. Da die Nierenfunktion ersetzt werden kann, hängt die Prognose entscheidend vom Schweregrad der Erkrankung ab, die zum ANV geführt hat. Die Mortalität beträgt durchschnittlich 50% und ist bei Multiorganversagen und Sepsis noch deutlich höher. Bei gynäkologischen Patientinnen wird sie mit 15%, bei toxisch bedingtem ANV mit 30% angegeben. Ungünstige Faktoren sind eine Oligurie <400 ml/Tag und ein initiales Serumkreatinin >3 m/dl.

3.4.2 Chronische Niereninsuffizienz

Ursachen. Die wichtigsten sind in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit: diabetische Nephropathie, Glomerulonephritiden, Hypertonie, Zystennieren, Pyelonephritis und andere interstitielle Nephritiden. Nicht immer ist nur eine Ursache wirksam. Manche erst im Endstadium erkannten Fälle bleiben ätiologisch ungeklärt.

Pathogenese. Die chronische Niereninsuffizienz ist irreversibel. Sie schreitet durch permanent einwirkende Schädigungen und durch den Untergang kompensatorisch hypertrophierter Nephrone fort. Der Verlauf kann sich über Jahre und Jahrzehnte erstrecken. Maßgebend für die globale Nierenfunktion ist jeweils die von der Anzahl intakt gebliebener Nephrone abhängige glomeruläre Filtrationsrate (GFR).

Stadieneinteilung: Von der Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) der amerikanischen National Kidney Foundation wird die **chronische Niereninsuffizienz** wie folgt definiert: Nierenschädigung oder Herabsetzung der glomerulären Filtrationsrate unter 60 ml/min/1,73 m^2 für ≥3 Monate. Die **Nierenschädigung** ist dabei als pathologische Abnormität oder abnorme Befunde von Blut- und Urintests und bildgebenden Verfahren als Marker der Schädigung charakterisiert.

Die Einführung der **glomerulären Filtrationsrate** als Maßstab für die Nierenfunktion wurde durch die MDRD-Formel ermöglicht, die im Abschnitt diagnostische Methoden beschrieben wird. Sie gibt die GFR deutlich genauer wieder als die Kreatininclearance und die Formel von Cockcroft-Gault (▶ Kap. 3.5.2).

In den K/DOQI-Leitlinien werden **5 Stadien der chronischen Nierenkrankheit** unterschieden, wobei die Einteilung auf

Tabelle 3.3. Stadien der chronischen Nierenerkrankung

Stadium	Beschreibung	GFR (ml/min/1,73 m^2)
1	Nierenschädigung mit normaler oder erhöhter GFR	≥90
2	Nierenschädigung mit gering reduzierter GFR	60–89
3	Nierenschädigung mit deutlich reduzierter GFR	30–59
4	Nierenschädigung mit stark reduzierter GFR	15–29
5	Nierenversagen	

der verbliebenen glomerulären Filtrationsrate basiert (Tab. 3.3). Diese Einteilung ist an die Stelle der früheren Klassifikation getreten.

Kardiovaskuläre und pulmonale Störungen

Renoparenchymale Hypertonie: Entwickelt sich bei über 80% der niereninsuffizienten Patienten. Die möglichen pathogenetischen Faktoren sind in Tab. 3.4 zusammengestellt. Die Hypertonie beschleunigt die Progredienz des Nierenversagens und belastet das durch die renale Anämie vermehrt beanspruchte Herz erheblich.

Perikarditis: Eine früher häufige Komplikation des Endstadiums, die durch rechtzeitige Dialyse verhindert werden kann. Ursache sind urämische Gifte. Der Perikarderguss ist hämorrhagisch, er kann zur Tamponade führen.

Akzelerierte Atherosklerose: Manifestationen sind koronare, zerebrale und periphere Durchblutungsstörungen mit ihren Komplikationen. Erhöhte Anfälligkeit auch unter Langzeitdialyse und nach Nierentransplantation. Verantwortlich ist die Risikokonstellation: Metastatische Gefäßverkalkungen, Anämie, Hypertonus mit Linkshypertrophie, Dyslipidämie, diabetische Stoffwechsellage, Hyperhomozysteinämie und erhöhte Plasmakonzentrationen des asymmetrischen Dimethyl-l-Arginin, das sich als Inhibitor der NO-Synthase erwiesen hat und das Risiko einer KHK stark erhöht. In einer sehr großen Studie wurde gezeigt, dass die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse mit dem Rückgang der glomerulären Filtrationrate kontinuierlich zunimmt und bei einer GFR <15 ml/min/1,73 m^2 3,4-mal so groß ist wie bei einer GFR von ≥60 ml/min/1,73 m^2.

Lungenödem: Eine besondere Form der Lungenstauung mit Ödem kommt bei der Urämie durch erhöhte Permeabilität der Lungenkapillaren zustande (auch ohne Herzinsuffizienz und Hypervolämie). Häufiger ist das Lungenödem mit erheblich gesteigertem Lungenkapillardruck bei Linksinsuffizienz oder Überwässerung.

Tabelle 3.4. Pathogenetische Faktoren der Hypertonie bei chronischer Nierenerkrankung

Vorbestehende essenzielle Hypertonie
Expansion der extrazellulären Flüssigkeit
Stimulation des Renin-Angiotensin-Systems
Erhöhte Sympathikusaktivität
Endogene unbekannte Vasopressoren
Veränderte Bildung von Nitroxid/Endothelin durch das Endothel
Übergewicht
Erythropoetin-Therapie
Hyperparathyreoidismus/Hyperkalzämie
Nierengefäßerkrankung und Nierenarterienstenose
Abstoßungsreaktion im Nierentransplantat
Immunsuppressive Therapie (Cyclosporin, Tacrolimus, Kortikosteroide)

Stoffwechselstörungen

Eiweißstoffwechsel: Während Fett und Kohlenhydrate zu Wasser und CO_2 verbrennen, müssen die Endprodukte des Eiweiß- und Nukleinsäurenstoffwechsels durch die Nieren eliminiert werden. Durch ihre zunehmende Retention entstehen Intoxikationserscheinungen. Zu nennen sind: Harnstoff, Kreatinin, Guanidinoverbindungen, Urate, aliphatische Amine, Homocystein und Derivate der aromatischen Aminosäuren Tryptophan, Tyrosin und Phenylalanin sowie kleine und mittlere Peptide. Harnstoff verursacht in Konzentrationen über 300 mg/dl Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Unwohlsein und Blutungen, aber keine Bewusstseinstrübung. Genaueres ist über die einzelnen Urämiegifte nicht bekannt. Zu rechnen ist auch mit erhöhter Plasmakonzentration von Peptidhormonen, die von der normalen Niere katabolisiert oder ausgeschieden werden (Parathormon, Insulin, Glukagon, Wachstumshormon, Luteinisierungshormon, Prolaktin).

Fettstoffwechsel: Urämische Patienten haben sehr häufig eine Hypertriglyzeridämie mit Erhöhung der VLDL im Serum, zugleich eine Verminderung der HDL-Fraktion. Diese Veränderungen bleiben unter Dialysebehandlung und nach Nierentransplantation bestehen und scheinen zusammen mit Hyperhomozysteinämie zur akzelerierten Arteriosklerose der chronisch Niereninsuffizienten beizutragen. Das Apoprotein C-11 des HDL aktiviert die Lipoproteinlipase, deren Aktivität bei Urämie herabgesetzt ist. So könnte die Verminderung der HDL-Fraktion für die Hypertriglyzeridämie verantwortlich sein.

Kohlenhydratstoffwechsel: Nach oraler Glukosebelastung fällt der Blutzucker bei urämischen Patienten langsamer ab als normal, es kommt aber bei normalen Nüchternblutzuckerwerten nicht zu schweren Hyperglykämien. Die Insulinkonzentration des Plasmas ist nüchtern und postprandial erhöht. Es scheint eine periphere Resistenz gegen die Insulinwirkung vorzuliegen, teils durch toxische Substanzen, teils durch Gewebehypokaliämie,

Azidose und Hormone (Katecholamine, Wachstumshormon, Prolaktin). Andererseits sinkt bei insulinpflichtigen Diabetikern in der Urämie der Insulinbedarf (verzögerter Abbau).

Störungen des Wasser- Salz- und Säure-Basen-Haushalts:

- **Expansion des intrazellulären Volumens:** Substanzen im urämischen Plasma hemmen die Na^+/K^+-ATPase der Zellmembranen (Blutzellen, Muskelzellen u.a.), die Na^+ im Austausch gegen K^+ aktiv aus den Zellen pumpt. Die Minderleistung der Ionenpumpe lässt den intrazellulären Na^+- und Wassergehalt steigen. Diese intrazelluläre Wasseransammlung gleicht den Gewichtsverlust zum Teil aus, der bei Urämiekern durch kalorische- und Eiweißunterernährung entsteht. Unter der Dialysetherapie normalisiert sich das intravaskuläre Volumen wieder.
- **Extrazelluläre Volumenschwankungen:** Im Stadium der Isosthenurie ist die Ausscheidung von Na^+- und Wasserüberschüssen erschwert. Inadäquat große Kochsalzaufnahme führt zur Hypervolämie mit Blutdrucksteigerung, Herzinsuffizienz, Flüssigkeitslunge und peripheren Ödemen. Bei überschüssiger Wasserzufuhr kommt es zur Flüssigkeitsretention mit Hyponatriämie. Andererseits können bei plötzlich extrarenalen Flüssigkeitsverlusten (Erbrechen, Diarrhöen) wegen der Zwangspolyurie schwere hypovolämische Zustände mit akuter Verschlimmerung der Azotämie auftreten.
- **Hyperkaliämie und Hypokaliämie:** Der Kaliumhaushalt ist bis zum Finalstadium ausgeglichen. Auch bei reduzierter K^+-Aufnahme kommt es schließlich durch Abnahme des Harnvolumens zur Hyperkaliämie. Sie droht bei Gabe antikaliuretischer Diuretika und unangemessener Kaliumaufnahme schon früher. Hypokaliämien sind selten und beruhen dann auf extrarenalen Verlusten (Erbrechen, Diarrhöen) oder Diuretikaüberdosierung.
- **Metabolische Azidose:** Beginnt bei einer Kreatininclearance unter 50 ml/min aufgrund der Retention von nichtmetabolisierbaren Anionen. Durch Pufferwirkung der Knochen bleibt der Azidosegrad begrenzt.

Hämatologische und immunologische Störungen

Renale Anämie: Ursache ist die eingeschränkte Produktion von Erythropoetin in den geschädigten Nieren. Bildungsort sind spezialisierte Zellen in der Wand der peritubulären Kapillaren. Schon ab einer GFR von 60 ml/min/1,73 m^2 beginnt die Hämoglobinkonzentration zu fallen. Das Hämoglobin pendelt sich auf Werte von 8–10 g/dl ein. Dieser Grad der Anämie reduziert die Leistungsfähigkeit der Patienten deutlich und steigert die kardiovaskuläre Mortalität.

Hämorrhagische Diathese: Sie basiert hauptsächlich auf einem durch retinierte Substanzen induzierten qualitativen Plättchendefekt, der die Freisetzungsreaktion hemmt und dadurch zur Verlängerung der Blutungszeit und zur Störung der Plättaggregation führt. Die Aktivität des Thrombozytenfaktor 3 ist vermindert. Die plasmatischen Gerinnungsfaktoren und das fibrinolytische System sind unbeteiligt. Hauptlokalisationen der Blutungen: Haut, Nase, Gastrointestinaltrakt.

Erhöhte Infektanfälligkeit: Meistens besteht eine neutrophile Leukozytose, jedoch sind Chemotaxis und Phagozytose der Granulozyten herabgesetzt. Typisch für die Urämie ist eine Lymphopenie. Die Immunreaktionen vom zellulären Typ sind abgeschwächt, die vom humoralen Typ weniger. Die Immunglobuline sind nicht vermindert. Nach der Transplantation wirken sich die Immunsupressiva nachteilig auf die Infektabwehr aus.

Renale Osteopathie

Der Begriff umfasst alle bei der chronischen Niereninsuffizienz vorkommenden Skeletterkrankungen, auch die metastatischen extraossären Verkalkungen. Beginn der Osteodystrophie bei einer Kreatininclearance unter 40 ml/min.

Urämische High Turnover Osteodystrophie: Das pathogenetisch Primäre ist eine Phosphatretention durch den renalen Parenchymschwund. Die Hyperphosphatämie drosselt die Synthese des aktiven Vitamin D_3-Metaboliten $1{,}25(OH)_2D_3$ (Calcitriol), die auch durch den Parenchymverlust reduziert wird. Es resultiert eine Hypokalzämie, teils durch Herabsetzung der enteralen Calciumresorption, teils durch die Reaktion von PO_4^{--}– und Ca^{++} im Plasma zu Calciumphosphat, das im Knochen oder in den Weichteilen abgelagert wird. Hypokalzämie und Hyperphosphatämie stimulieren die Nebenschilddrüsen zur gesteigerten Parathormonsekretion. Es kommt zum sekundären Hyperparathyreoidismus, der Calcium aus den Knochen freisetzt und den Knochenumsatz und -abbau bis zur Zystenbildung steigert. Das Serumcalcium bleibt trotzdem erniedrigt, zumal bei chronischer Niereninsuffizienz eine relative PTH-Resistenz besteht. Es kommt aber nicht zu tetanischen Erscheinungen, da die bestehende metabolische Azidose den Anteil des ionisierten Calcium erhöht. Die Stimulation der Nebenschilddrüsen führt zur Hyperplasie, die in knotige oder diffuse monoklonale und damit autonome Adenome übergehen kann (tertiärer Hyperparathyreoidismus). In diesem Fall kann nach erfolgreicher Nierentransplantation eine Hyperkalzämie auftreten, die eine Parathyreoidektomie erforderlich macht.

Urämische Low-Turnover-Osteodystrophie: Sie manifestiert sich als Osteomalazie, also mit einer Mineralisationsstörung des Osteoids. Pathogenetischer Faktoren sind Calcitriolmangel, Aluminiumablagerung in den Knochen und Azidose. Aluminiumquelle sind oral applizierte Phosphatbinder und das Wasser der Dialyseflüssigkeit. Durch Fernhaltung vom Aluminiumhydroxid kann dieser Komplikation vorgebeugt werden.

Aplastische renale Dystrophie: Knochenatrophie mit normalem Osteoidsaum. Vermeidbare Komplikation, die durch hohen Ca^{++}-Gehalt der Dialysierflüssigkeit und orale Überdosierung von Ca^{++} und Vitamin D_3 entsteht, sowohl bei Hämodialyse als auch bei Peritonealdialyse.

Amyloidablagerungen im Skelettsystem: Das Amyloid besteht aus β_2-Mikroglobulin und lagert sich nach lang dauernder Dialysetherapie in Knochen und Bindegewebe ab. Es resultieren

Knochenzysten Arthropathien, Karpaltunnelsyndrom und Tendosynovitiden.

Extraossäre Kalkablagerungen: Entstehen bei Anstieg des Produktes Ca × P auf Werte >60, vor allem in der Media mittlerer Arterien, im periartikulären Gewebe und viszeral (Lunge, Herz, Niere). Ursachen: Gesteigerte Ca-Zufuhr oder Vitamin D_3-Gabe bei noch bestehender Hyperphosphatämie bzw. Anstieg des Plasmaphosphats durch ungenügende Restriktion der Phosphataufnahme (Diätfehler, Unterdosierung phosphatbindender Antazida).

Klinik und Diagnostik der renalen Osteodystrophie. Bei Dialysebeginn haben erst 10% der Patienten Skelettbeschwerden, aber schon 35% radiologische und 90% histologische Zeichen der Osteodystrophie. Unter der Dialysebehandlung nimmt die Manifestationsrate zu. Symptome: vage, tiefsitzende Schmerzen im Bereich der Lendenwirbelsäule, der Hüften, Knie und Beine. In schweren Fällen zusätzliche proximale Myopathie mit Kraftlosigkeit. Wachstumsstörungen bei Kindern. In fortgeschrittenen Fällen Spontanfrakturen und Deformierungen (Rippen, Wirbelsäule). Arthritisähnliche Symptome bei periartikulären Kalkablagerungen. AV-Block bei intrakardialen Verkalkungen, Reizerscheinungen durch Kalkeinlagerung in Hornhaut und Bindehaut des Auges. Ischämische Nekrosen an Rumpf und Glieder durch Verschlüsse kalzifizierter kleiner Arterien. **Diagnostische Parameter** sind Calcium, Phosphor, PTH, Calcitriol und alkalische Phosphatase im Serum. Dazu kommen **Röntgenuntersuchungen** des Skeletts und zur definitiven Klärung die **Knochenbiopsie** aus dem Beckenkamm.

Gastrointestinale Störungen

Als Zeichen der urämischen Intoxikation kommt es zu Appetitmangel mit Gewichtsverlust, Singultus, Übelkeit und schließlich zum Erbrechen. Die Schleimhäute werden durch Ammoniak, das aus dem Harnstoff der Sekrete entsteht, gereizt. Schleimhautulzerationen mit Blutungen treten in allen Abschnitten des Verdauungstraktes auf (urämische Gastroenteritis). Die Säuresekretion wird teils erhöht (Hyperkalzämieeffekt?), teils normal oder erniedrigt gefunden. Eine Tendenz zu peptischen Ulzera bleibt trotz Dialysetherapie bestehen und nach Transplantation durch die Glukokortikoideinnahme.

Störungen des zentralen und peripheren Nervensystems

Zentralnervöse Ausfallserscheinungen: Frühsymptome sind Konzentrationsschwäche, Nachlassen des Neugedächtnisses, Müdigkeit und Schlafstörungen. Hinzu kommen emotionale Instabilität oder Störungen der Zuwendung, oft begleitet von Kopfschmerzen, Nachlassen des Gehörs und Gangstörungen. Dazwischen beschwerdefreie Intervalle. Schließlich zunehmende Unruhe, Desorientiertheit, auch Halluzinationen, Tremor, transitorische Halbseitenlähmungen, Krämpfe, schließlich Benommenheit, Stupor und Koma. Ursache sind nicht genau definierte urämische Gifte, häufig auch ein Hirnödem. Die Dialysetherapie beseitigt alle Ausfallserscheinungen. Als dialysebedingte Komplikationen kommen eine progrediente Demenz nicht sicher geklärter Ursache (Aluminiumintoxikation?) und das im Anschluss an die Dialyse manchmal auftretende Dysäquilibrium-Syndrom (Hirnödem durch Abfall der Osmolarität und pH-Anstieg in der extrazellulären Flüssigkeit) vor.

Periphere Neuropathie: Zu Dialysebeginn bei etwa 60% der Patienten vorhanden, setzt einen Abfall der Kreatininclearance unter 12,5 ml/min voraus. Häufiges Frühsymptom sind Restless Legs, ein zuerst distales, dann proximales Kribbeln und Brennen in den Beinen, das zu Bewegungen drängt, die etwas lindern. Es folgen Muskelkrämpfe und Muskelschwäche, Verlust der Vibrationsempfindung und der Sensibilität an den Beinen mit Aufhebung der Sehnenreflexe, schließlich ausgeprägte Paresen. Leichtere Formen der Neuropathie bilden sich unter der Dialysetherapie zurück, schwere bessern sich etwas, schreiten jedenfalls nicht fort. Die oberen Extremitäten sind weniger stark betroffen.

Therapie.

Zielsetzung: Die chronische Nierenkrankheit ist nicht heilbar. Ihre Progredienz lässt sich aber durch konservative Maßnahmen verlangsamen, und einige Komplikationen sind zu mildern. Dazu müssen bekannte pathogenetische Faktoren wie Hypertonie und Diabetes mellitus möglichst gut kontrolliert werden. Das setzt eine engmaschige Betreuung der Patienten voraus.

Ernährung:

- **Eiweiß:** Eine strenge Begrenzung der Proteinzufuhr auf das biologische Minimum hat sich nicht bewährt, da die meisten Patienten eine katabole Stoffwechsellage haben und viele eine Proteinurie. Die meisten Zentren empfehlen lediglich eine mäßig proteinreduzierte Ernährung (0,75 g/kg/Tag).
- **Fett und Kohlenhydrate:** Sie sollen den Hauptanteil des Kalorienbedarfs decken. Bei sekundärer Hyperlipidämie ist die Gesamtfettmenge zu beschränken, bei Diabetes mellitus die Menge der leicht aufschließbaren Kohlenhydrate. Eine Mangelernährung muss vermieden werden.
- **Salz und Flüssigkeit:** Kochsalz ist wegen der gewöhnlich bestehenden Hypertonie zu beschränken (<2,5 g/Tag). Im Stadium der Isosthenurie besteht erhöhter Flüssigkeitsbedarf. Es sollen aber keine großen Trinkmengen vorgeschrieben werden. Vielmehr genügt es, die Steuerung der Flüssigkeitsaufnahme dem Durstgefühl zu überlassen.
- **Vitamine:** Ob die bei chronischer Niereninsuffizienz häufige Hyperhomozysteinämie das Risiko einer koronaren Herzkrankheit erhöht, wird noch diskutiert. Es kann aber nicht schaden, den Homocysteinspiegel mit einer Kombination aus Vitamin B_{12}, Folsäure und Vitamin B_6 zu senken.
- **Rauchen:** Nikotin erhöht den intraglomerulären Druck und beeinflusst die renale Hämodynamik ungünstig. Es konnte gezeigt werden, dass sich die Progredienz der Nierenerkrankung nach Aufgabe des Rauchens verlangsamt. Nikotinverzicht ist daher dringend zu empfehlen.

- **Alkohol:** In kleinen Mengen unbedenklich, normale Leberfermente vorausgesetzt.

Hypertoniebehandlung: Mehrere Studien haben gezeigt, dass ein Blutdruck <130/80 mmHg, bei Diabetikern von 120/80 mmHg, die Progression der chronischen Niereninsuffizienz signifikant verzögert. Bei der Blutdruckeinstellung haben die **Inhibitoren von Angiotensin II** (ACE-Blocker oder Angiotensinrezeptorenblocker) einen hohen Stellenwert. Von allen blutdrucksenkenden Mitteln verlangsamen sie das Absinken der GFR am stärksten, besonders bei der diabetischen Nephropathie. Die überlegene Wirksamkeit der Angiotensin-II-Inhibitoren bei der chronischen Niereninsuffizienz beruht einmal darauf, dass sie unabhängig von ihrem blutdrucksenkenden Effekt die glomeruläre Hämodynamik verbessern. Das geschieht durch Tonusminderung des Vas efferens und damit des glomerulären Kapillardrucks. Dabei wird die GFR zwar gering reduziert, dann aber stabilisiert. Hinzu kommt eine blockierende Wirkung auf die trophischen Eigenschaften des Angiotensin II, die eine glomeruläre Hypertrophie und die Akkumulation mesangialer Matrix begünstigen. Der protektive renale Effekt von ACE-Inhibitoren und Angiotensinrezeptorenblocker (ARB) ist am Rückgang einer bestehenden Proteinurie zu verfolgen.

ACE-Hemmer und ARB sind bei der Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz austauschbar. Die Dosierung soll einschleichend und unter Überwachung von GFR, Serumkreatinin und Serumkalium erfolgen. Die durchschnittliche Erhaltungsdosis für ACE-Hemmer beträgt bei Captopril 75 mg/Tag (verteilt auf 2–3 Einzeldosen), bei Lisinopril 20 mg/Tag (in einer Dosis). Fällt die GFR unter 30 ml/min/1,73 m^2, wird die Dosis des Lisinopril auf 25% der Erhaltungsdosis gesenkt. Dialysepatienten erhalten von Captopril und Lisinopril 50% der genannten Eingangsdosis. Der nicht selten auftretende Reizhusten zwingt zur Umstellung auf ARB, z.B. wird vom ARB Candesartan bei eingeschränkter Nierenfunktion und bei Hämodialyse eine täglich Einmaldosis von 4 mg empfohlen, das sind 50% der üblichen Erhaltungsdosis bei Hypertonie. Bei Nierentransplantierten scheint durch die Angiotensin-II-Blockade die Tendenz zur Hyperkaliämie und Anämie erhöht zu werden. Man bevorzugt Calciumantagonisten von Dipyridintyp, denn sie stabilisieren die GFR in diesen Fällen.

Wegen ungenügender Blutdrucksenkung müssen ACE-Hemmer und ARB bei der Niereninsuffizienz meistens mit einem Diuretikum (Thiazide bis zu einer GFR von 30 ml/min/1,73 m^2, darunter Schleifendiuretika) kombiniert werden, um die Hypervolämie zu beseitigen. Als dritte Komponente können weitere Antihypertensiva, insbesondere **β_1-Rezeptorenblocker** indiziert sein.

Die Behandlung der renalen Hypertonie mit ACE-Hemmern, ARB und β_1-Rezeptorenblockern wirkt zugleich den kardialen Komplikationen der Niereninsuffizienz entgegen, der Linkshypertrophie und der koronaren Herzkrankheit. Der prophylaktische Effekt einer Statinbehandlung der sekundären Dyslipidämie ist noch nicht zweifelsfrei erwiesen.

Maßnahmen zum Mineralstoffwechsel und der Behandlung der renalen Osteopathie: Die lange übliche Substitution mit Calcium, Calcitriol und Calcium-basierten Phosphatbindern ist neuerdings grundlegend modifiziert worden. Zum einen durch den indifferenten Phosphatbinder Sevelamer-Hydrochlorid, der auch gegen die Dyslipämie wirksam ist, und zum anderen durch die calciummimetische Substanz Paricalcitol (19-nor-1,25-Dihydroxyvitamin D_2). Die Calciumrezeptoren in der Nebenschilddrüse und an den Calcitonin-sezernierenden C-Zellen in der Niere, im Gehirn und im Knochengewebe werden durch diesen Wirkstoff dahingehend modifiziert, dass sie sensibler für den inhibitorischen Effekt des Calciums auf die PTH-Sekretion werden. Die Steigerung der PTH-Sekretion bei der renalen Hypokalzämie wird dadurch gebremst. Erste Studien haben gezeigt, dass die Lebenserwartung von Dialysepatienten mit dem neuen Mittel erheblich verbessert werden kann.

Behandlung der renalen Azidose: Das Serumbikarbonat sollte durch Gaben von Na-Bikarbonat (30–50 mval/Tag) bei 18–20 mval/l gehalten werden, da die Azidose einen katabolen Effekt hat und die Osteoidkalzifizierung hemmt.

Behandlung der renalen Anämie: Gelingt durch Substitution mit dem rekombinanten Erythropoetin Epoetin-α. (80–120 IE/kg pro Woche, verteilt auf 2–3 subkutane Injektionen). Optimal ist ein Hämatokrit von 33–36% bzw. ein Hb von 12 g/dl. Ein bestehender Eisenmangel ist auszugleichen. Höhere Hb-Konzentrationen steigern den Blutdruck und sind durch Reduzierung der Dosis zu vermeiden. Das Erythropoetin-Analogon Darbapoetin muss nur einmal pro Woche subkutan appliziert werden.

3.4.3 Dialyse und Transplantation

Dialyseverfahren

Indikationen: Bei einer GFR von 10–15 ml/min/1,73 m^2 ist der Patient einem Dialysezentrum zur Vorbereitung der Dialyse zu überweisen. Die mittlere Konzentration des Serumkreatinins bei Dialysebeginn beträgt 8,0 mg/dl. Die kritische Grenze der GFR kann aber schon bei deutlich niedrigerem Serumkreatinin erreicht sein. Eine vorzeitige Dialysetherapie können Urämiesymptome wie neurologische und gastrointestinale Ausfallserscheinungen erforderlich machen, ebenso starke Überwässerung schwere Hyperkaliämie und Azidose.

Hämodialyse

Das Prinzip der Methode besteht darin, in einem Dialysator heparinisiertes Patientenblut und eine physiologische Salzlösung, durch eine semipermeable Membran getrennt, aneinander vorbeifließen zu lassen (Abb. 3.6). Dabei können die harnpflichtigen niedermolekularen Substanzen durch Diffusion in die Dialysierlösung übertreten und erwünschte Substanzen aus der Dialysierlösung ins Plasma gelangen. Durch Druckerhöhung im blutführenden System bzw. Unterdruck im Dialysat-System kann außerdem eine dosierte Ultrafiltration vorgenommen werden,

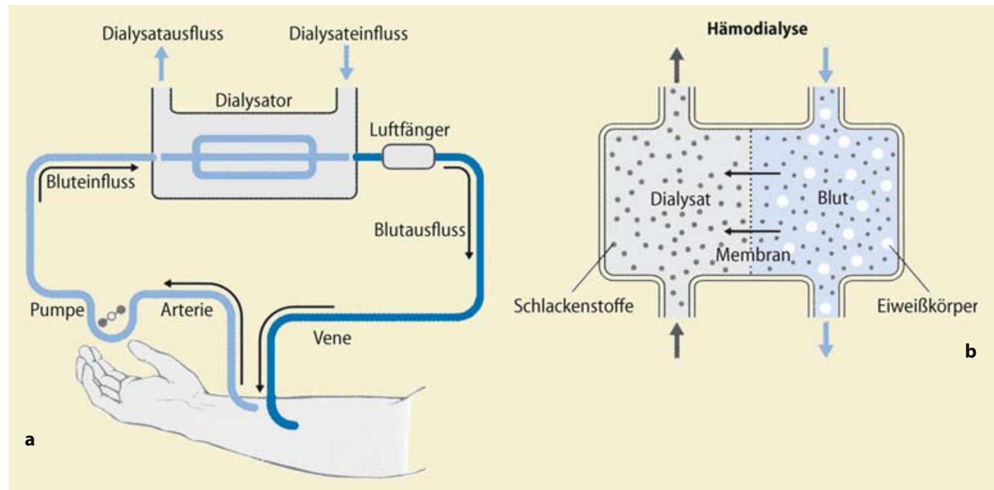


Abb. 3.6a, b. Hämodialyse. **a** Prinzip, **b** Stoffaustausch im Dialysator (aus Lexikon Medizin. Springer, Berlin 2004)

um Flüssigkeitsüberschüsse aus dem Körper zu entfernen. Der günstigste Gefäßzugang für die Langzeitdialyse ist eine subkutane arteriovenöse Fistel am Unter- oder Oberarm (Brescia-Cimino), die 1–4 Wochen vor Dialysebeginn chirurgisch anzulegen ist (Abb. 3.7). Für akute Dialysen stehen doppelläufige Katheter (Shaldon) zur Verfügung, die in die V. femoralis oder die V. jugularis interna eingeführt werden. In das blutführende System sind vor dem Dialysator eine Heparinpumpe und eine Blutpumpe eingeschaltet, hinter den Dialysator eine Tropfkammer mit Seitenanschlüssen für die Druckmessung und die Zugabe von Medikamenten. Bei den heute bevorzugten Kapillarnieren besteht die semipermeable Membran aus tausenden von Kapillaren, die mit Blut durchströmt werden, während die Dialysierlösung außen vorbei geleitet wird. Die meisten Patienten benötigen pro Woche 15 Dialysestunden, verteilt auf 3 Einzeldialysen zu je 5 Stunden. Bei einer Eiweißzufuhr von 0,8–1,4 g/kg kann damit die Harnstoffkonzentration des Serums unterhalb 150–190 mg/dl gehalten werden. Die intermittierende Hämodialyse kann auch als Heimdialyse durchgeführt werden. Seit es zahlreiche ambulante Dialysezentren gibt, geht die Mehrzahl der Patienten dorthin.

Komplikationen: Während der Dialyse gelegentlich Kopfschmerzen. Bei zu raschem Entzug osmotisch wirksamer Substanzen aus der extrazellulären Flüssigkeit droht ein Hirnödem (Disäquilibriumsyndrom) mit Unruhe, Schläfrigkeit, Erbrechen, Blutdruckanstieg, zerebralen Krämpfen und Hirnnervenlähmungen, das den Abbruch der Dialyse erfordert. Volumenentzug kann zum Blutdruckabfall und Kaliumentzug zu Rhythmusstörungen führen. Nicht selten gibt es Probleme mit dem Gefäßzugang (Thrombose und Infektion der a.v. Fistel oder Aneurysmen). Große Shuntvolumen können das Herz belasten. Die Heparinisierung kann Blutungen (subdural, perikardial, gastrointestinal, pleural und retroperitoneal) hervorrufen.

Peritonealdialyse

Als Nierenersatzverfahren ist sie der Hämodialyse ebenbürtig (Abb. 3.8). Trennmembran ist hier das Peritoneum mit seinen Kapillaren. Die Dialysatlösung wird in Portionen von 1–3 Litern durch einen dauerhaft implantierten Peritonealkatheter (dessen Ende im Douglas-Raum liegt) in die Bauchhöhle gebracht und nach einigen Stunden wieder abgelassen. Zum osmotischen Flüs-

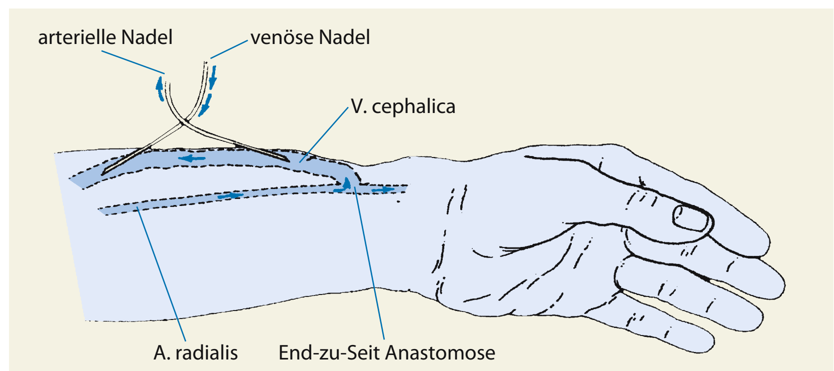


Abb. 3.7. Schematische Darstellung der End-zu-Seit-anastomosierten Cimino-Fistel am Unterarm mit liegenden Dialysenadeln. Die Pfeile geben die Flussrichtung an

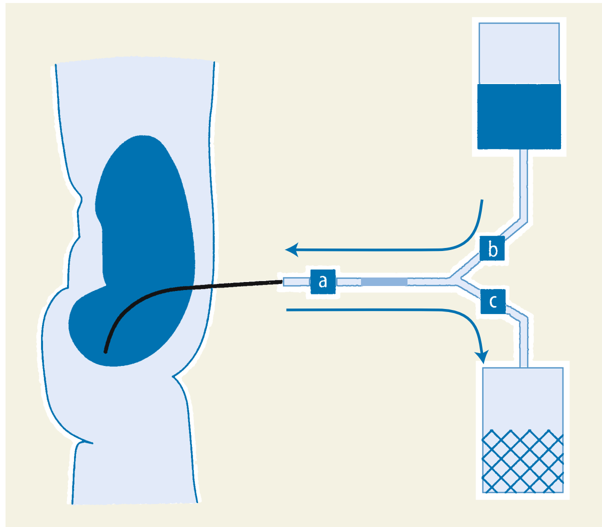


Abb. 3.8. Kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse (a = Peritonealkatheter, b = Zulauf der Dialysierflüssigkeit, c = Ablauf des Dialysats) (aus Lexikon Medizin. Springer, Berlin 2004)

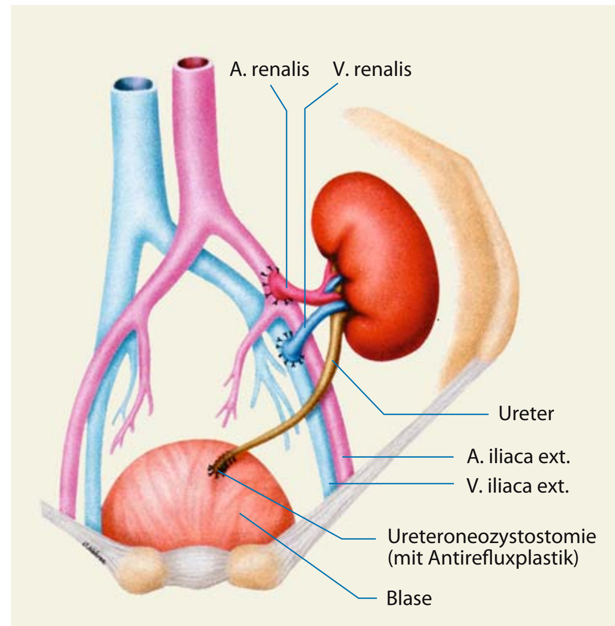


Abb. 3.9. Nierentransplantation in die Fossa iliaca (aus Lexikon Medizin. Springer, Berlin 2004)

sigkeitsentzug wird der Dialysatlösung Glukose (1,5–4,25 g/100 ml) zugesetzt. Die relativ großen Membranporen erlauben einen gewissen Eiweißübertritt in das Dialysat sowie die Ausscheidung mittelgroßer Moleküle (MG = 500–5000), die bei der Hämodialyse zurückgehalten werden. In der Praxis wird statt der klassischen ambulanten Peritonealdialyse (CAPD mit 4–5 Dialysatwechseln pro Tag vielfach die kontinuierliche durch einen Cycler automatische gesteuerte Peritonealdialyse (CCPD) bevorzugt, die der Patient nur während der Nacht durchführt.

Komplikationen: Infektion des Katheterkanals, Peritonitis (zwingt nicht zum Abbruch, kann lokal behandelt werden). Einlaufschmerzen (Adhäsionen), Obstruktion des Auslaufs, Bauchwandhernien, Rückenschmerzen, Hydrothorax.

Nierentransplantation

Indikationen: Für die meisten Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ist die Nierentransplantation hinsichtlich Lebenserwartung, Lebensqualität und Kosten die beste Behandlungsmethode. Sie wird deshalb von der Mehrzahl der Dialysepatienten angestrebt, doch decken die verfügbaren Spendernieren bei weitem nicht den Bedarf. In der Regel muss mit mehrjährigen Wartezeiten gerechnet werden. Als Kontraindikationen für die Nierentransplantation gelten maligne Erkrankungen innerhalb der letzten 2 Jahre, chronische Infektionen (z.B. Osteomyelitis), fortgeschrittene Herzerkrankungen, sehr hohes Alter und schwere psychiatrische Erkrankungen.

Auswahl der Spenderniere: Zur Transplantation gelangen Spendernieren von Lebenden (Verwandten und Nichtverwandten) und Leichennieren, die nach der Entnahme bei sofortiger Kühlung (Perfusion mit 300 ml kalter Ringerlösung, anschließend Verpackung mit Eis) bis zu 48 Stunden verwendbar sind. Eine Barriere für jede Transplantation sind genetisch determinierte Antigendifferenzen zwischen Spender und Empfänger, da der Empfänger auf Fremdantigene mit einer immunologischen Abwehrreaktion antwortet, die zur Transplantatabstoßung führen kann. Als wichtig für die Transplantatakzeptanz hat sich die Übereinstimmung der ABH(O)-Blutgruppen und der HLA-Antigene B und DR erwiesen. Vor der Transplantation wird immer ein Cross-Match oder eine Kreuzprobe durchgeführt. Das Empfängerserum darf keine durch Präsensibilisierung entstandenen Antikörper gegen Spenderlymphozyten enthalten.

Lebendspender müssen gesund sein, ohne Hypertonie, Diabetes mellitus und Nierenaffektionen. Übertragbare Krankheiten (HIV, Hepatitis) sind auszuschließen. Auch die Spender von Leichennieren dürfen weder Hochdruck noch Diabetes mellitus oder Nierenaffektionen gehabt haben. Spender dürfen älter als 65 Jahre sein. Wenn Spender und Empfänger über 65 Jahre alt sind, ist auf eine kurze Ischämiezeit (<12 h) zu achten.

Chirurgisches Vorgehen: Die Einpflanzung der Spenderniere erfolgt extraperitoneal in die Fossa iliaca, mit oder ohne vorausgegangene Nephrektomie (Abb. 3.9). Die Nierenarterie wird End-zu-Seit mit der A. iliaca externa anastomosiert, die Nierenvene mit der V. iliaca externa. Der Urether wird unter Erhaltung seiner Blutversorgung in die Blase eingenäht. Als urologische Komplikation kommt es in 10–15% der Fälle zur Uretherobstruktion, bei 0,5% zu einer Fistel mit Urinaustritt an der ure-

therovesikalen Anastomose. Im späteren Verlauf kann eine Stenose der Transplantatarterie entstehen und zur Hypertonie führen. Als Folge einer ischämischen Schädigung bei der Entnahme ist bei etwa 30% der Leichennieren und 9% der Nieren von Lebendspendern eine postoperative akute tubuläre Nekrose zu beobachten, die unter Dialysebehandlung gewöhnlich schnell abheilt.

Immunsuppression: Sie beginnt am Tage der Transplantation und muss auch bei geringen HLA-Differenzen auf Dauer fortgesetzt werden. In der Induktionstherapie werden Prednisolon i.v. (von 500 mg/Tag absteigend) und der Antimetabolit MMF (Mycophenol Mofetil) eingesetzt, ergänzt durch Antithymozyten- oder Antilymphozytenglobulin (ATB bzw. ALG). Die 4. Komponente ist ein Calcineurin-Inhibitor (Ciclosporin oder Tacrolimus), den manche erst nach Funktionsaufnahme des Transplantats einsetzen, weil er diese verzögern kann. Statt polyklonaler Immunglobuline werden zunehmend chimäre (»humanisierte«) monoklonale Antikörper gegen T-Lymphozyten eingesetzt, darunter Basiliximab und Daclizumab, die gegen den Interleukin-II-Rezeptor der T-Zellen gerichtet sind, so dass IL-II die T-Zellen nicht zur Proliferation stimulieren kann. Die neueste Entwicklung ist der selektive Blocker der Co-Stimulation der T-Zellen Belatacept. Er unterbindet die Aktivierung der T-Zellen durch die antigenpräsentierenden Zellen. In einer ersten größeren Studie zeigte sich Belatacept dem Ciclosporin überlegen, besonders bezüglich Verträglichkeit. Auf die immunsuppressiven Substanzen wird im ► Kap. 8 näher eingegangen.

Die chronische Immunsuppression wird meistens mit einer Dreierkombination aus niedrig dosiertem Prednison, MMF und Ciclosporin (künftig Belatacept?) durchgeführt. Längerfristig versucht man, ohne Prednison auszukommen. Abstoßungsreaktionen werden mit hoch dosiertem Methylprednisolon (500–1000 IE i.v.) und Immunglobulinen bzw. monoklonalen Antikörpern gegen T-Zellen behandelt.

Verlauf: Unmittelbar nach der Transplantation kann es durch ischämische Vorschädigung des Transplantats zur akuten tubulären Nekrose kommen, die unter Dialysetherapie reversibel ist. Die frühe akute Abstoßungsreaktion kann mit Fieber, Schwellung und Druckempfindlichkeit des Transplantats oder nur mit einem Kreatininanstieg im Serum einhergehen. Zur sicheren Differenzialdiagnose ist meistens eine Biopsie erforderlich. In der Spätphase nach Transplantation sind Abstoßungen am Rückgang der Harnausscheidung und am Kreatininanstieg abzulesen. Häufig kommt es zur Hypertonie, die zu glomerulären Läsionen führen kann. Auch Ciclosporin hat nephrotoxische Effekte. Die Immunsuppression begünstigt das Angehen von Infektionen durch Bakterien, Pilze, Viren und Parasiten. Besonders gefürchtet sind Hepatitis C und Infektionen mit Zytomegalie- und Ebstein-Barr-Virus. Malignome treten gehäuft auf, namentlich Lymphome, Plattenepithelkarzinome der Haut und Zervixkarzinome.

Prognose: Ein Jahr nach der Transplantation überleben >95% der Patienten. Das entspricht der Überlebensrate unter Dialysebehandlung. Transplantierte und chronisch dialysierte Patienten haben ein erhöhtes Risiko, am Herzinfarkt oder zerebralen Insult zu sterben. Das gilt besonders für Diabetiker.

Die Transplantatüberlebenszeit hängt davon ab, wie viele der HLA-Antigene A, B und DR übereinstimmen. Aus dem diploiden Chromosomensatz ergibt sich, dass es zusammen 6 Antigene sind. Die 5-Jahresüberlebensquote der Transplantate beträgt je nach der Zahl der Mismatches bei Leichennieren 68–55%, bei Nieren von Lebendspendern 87–58%.

3.5 Diagnostische Methoden

Diagnostische Methoden

Urinuntersuchungen
- relevante chemische Befunde
- Sedimentbefunde
- bakteriologische Untersuchung
- Osmolarität und spezifisches Gewicht

Untersuchung der Nierenfunktion
- Retention harnpflichtiger Substanzen
- Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate
- Filtrationsfraktion

Bildgebende Verfahren
- Sonographie
- radiologische Untersuchungen
- Magnetresonanztomographie
- Nuklearmedizinische Untersuchungen

Nierenbiopsie

3.5.1 Urinuntersuchung

Relevante chemische Befunde

Glukosurie: Diabetische Nephropathie möglich.

Proteinurie:
- **qualitativer Nachweis mit dem Teststreifen:** erfasst hauptsächlich Albumin und keine L-Ketten von Myelomproteinen
- **quantitative Bestimmung (Biuretmethode) und Urinelektrophorese (UEP):**
  - 30–300 mg/Tag oder 30–350 mg/g Kreatinin: Mikroalbuminurie (diabetische Nephropathie, essenzielle Hypertonie, beginnende Glomerulonephritis (bei Mikrohämaturie)
  - 300–3500 mg/Tag oder 300–3500 mg/g Kreatinin mit Mikrohämaturie:

- UEP nicht selektiv (Albumin + Globulin): glomeruläre Proteinurie (Glomerulonephritis, diabetische Nephropathie, Stauungsproteinurie, orthostatische Proteinurie, Fieberproteinurie)
- in der UEP Tamm-Horsfall-Protein und andere schnell wandernde Glykoproteine: tubuläre Proteinurie (akute tubuläre Nekrose und andere Tubulusschäden)
- >3500 mg/Tag oder >3500 mg/g Kreatinin, UEP nicht selektiv: nephrotisches Syndrom, bei zusätzlicher M-Komponente oder selektiven L-Ketten Paraproteinämie (Plasmozytom).

Sedimentbefunde

Erythrozyten

Mikrohämaturie: Pathologisch sind mehr als 2–5 Erythrozyten im Blickfeld bei starker Vergrößerung. Dysmorphe (verformte oder fragmentierte) rote Zellen stammen aus Glomeruluskapillaren, normale Formen aus den Tubuli oder den ableitenden Harnwegen. Deformierte Erythrozyten plus Proteinurie >500 mg/Tag sprechen für eine Glomerulonephritis. Blutungsquelle mit normal geformten Zellen können Nephrolithiasis, Nierentumoren, Blasenpapillome oder -karzinome sein.

Makrohämaturie: Vorkommen bei Blasentumoren und Gerinnungsstörungen (Antikoagulation).

Leukozyten

Normal 4–5 Leukozyten im Blickfeld (Mittelstrahlurin).Quantitative Bestimmung in der Zählkammer (normal etwa 5/µl. Leukozytenvermehrung (Pyurie) ohne Bakterien bei Nieren und Blasensteinen, Analgetikanephropathie, chemischer Zystitis und Glomerulonephritis.

Zylinder

Formen sich im distalen Tubulus- und Sammelrohrsystem, wo Flussrate und pH niedrig und die Osmolarität hoch sind. Matrix ist das im distalen Tubulus sezernierte Tamm-Horsfall-Mukoprotein. Es hält die Partikel innerhalb des Zylinders zusammen:

- **Hyaline Zylinder:** Reines Mukoprotein, auch im normalen Harn, nach Anstrengungen, bei Fieber und Gabe von Schleifendiuretika vermehrt.
- **Granulierte Zylinder:** Feine Granulation aus aggregierten Proteinen; ihr Vorkommen ist ähnlich wie bei den hyalinen Zylindern. Grobe Granulation entsteht durch Zelldetritus und ist pathologisch (chronische proliferative oder membranöse Glomerulonephritis, diabetische Nephropathie, Amyloidose).
- **Fettzylinder:** Vorkommen beim nephrotischen Syndrom (doppelbrechende Substanzen).
- **Erythrozytenzylinder:** Pathognomonisch für glomeruläre Blutung (akute Glomerulonephritis, Vaskulitis, maligne Hypertonie).
- **Epithelzellzylinder:** Unregelmäßig aneinander gereihte Tubulusepithelien, die bei akuter tubulärer Nekrose vorkommen.

Kristalle

Cystinkristalle im frischgelassenen konzentrierten und angesäuerten Urin bei Zystinurie. **Oxalatkristalle** im normalen Sediment, abnorm reichliches Vorkommen in frischem, warm gehaltenen Urin. **Urate** sind ein normaler Bestandteil ohne Aussagewert.

Bakteriologische Untersuchung

Uringewinnung: Zu verwenden ist frischer Mittelstrahlurin, evtl. Katheterurin.

Keimzählung: Eine signifikante Bakteriurie liegt vor, wenn der Harn mehr als 100.000 Keime/ml enthält.

Kulturelle Untersuchung: Keimidentifizierung und Antibiogramm.

Osmolarität bzw. spezifisches Gewicht

Diagnostische Bedeutung: Wichtig zur Bestimmung des Konzentrations- und Verdünnungsvermögens der Nieren, die bei tubulären Störungen herabgesetzt sind.

Konzentrationsversuch: Ein spez. Gewicht des Morgenurins von >1027 zeigt eine normale Nierenfunktion. Tagsüber sollte dieser Wert unter Flüssigkeitsentzug bei stündlicher Kontrolle erreicht werden. Andernfalls liegt eine Hyposthenurie vor. Konstanz des spez. Gewichts bei 1010 bedeutet Isosthenurie.

Verdünnungsversuch: Das spez. Gewicht kann maximal auf 1001 (33 mosmol/l) gesenkt werden. Nach Blasenentleerung werden in 30 min 1500 ml Tee getrunken. Danach wird halbstündlich das spez. Gewicht des Urins bestimmt.

3.5.2 Untersuchung der Nierenfunktion

Retention harnpflichtiger Substanzen

Harnstoff und Kreatinin: Bei herabgesetzter Nierenfunktion werden Kreatinin und Harnstoff im Blut retiniert.

Normalwerte:

- Kreatinin: männlich: 0,7–1,2 mg/dl; weiblich: 0,6–1,1 mg/dl.
- Harnstoff: männlich und weiblich 10–50 mg/dl.

Da mit einem Konzentrationsanstieg beider Parameter im Plasma auch ihr tubuläre Load zunimmt, kommen Produktion und Ausscheidung vorübergehend ins Gleichgewicht. Man hat dafür den Ausdruck kompensierte Retention verwendet. Die Serumkonzentrationen von Kreatinin und Harnstoff sind jedoch erst bei deutlich eingeschränkter Nierenfunktion erhöht und steigen danach mit fortschreitendem Schwund funktionstüchtiger Nephrone überproportional an. Speziell das Serumkreatinin ist deshalb kein Gradmesser für die Nierenfunktion.

Cystatin C: Das Peptid (MG 13 kD) ist ein Inhibitor der Cystein-Protease, das sich durch konstante Bildungsrate auszeichnet. Es wird von der gesunden Niere filtriert, tubulär resorbiert und abgebaut. Die Serumkonzentration hängt daher ausschließlich

von der glomerulären Filtrationsrate ab. Die Cystatin-C-Bestimmung erlaubt die Erfassung geringer (bis ca. 50%) Einschränkungen der Nierenfunktion, die noch zu keinem Anstieg der Kreatininkonzentration im Serum führen. Normalbereich: <0,96 mg/l.

Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ist das von beiden Nieren pro Minute gebildete Utrafiltrat. Sie korreliert eng mit der Anzahl funktionstüchtiger Nephrone und ist damit ein korrekter Maßstab für die Nierenfunktion.

Der Clearance-Begriff

Die Plasma-Clearance ist gleich dem (virtuellen) Plasmavolumen, das durch Harnbildung in 1 Minute von einer bestimmten Substanz gereinigt wird:

$$C = \frac{\text{Urinvolumen/min} \times \text{Konzentration im Urin}}{\text{Konzentration im Plasma}}$$

Inulin-Clearance

Sie ist identisch mit der glomerulären Filtrationsrate und beträgt normal 125 ml/min. **Begründung:** Im Glomerulusfiltrat hat Inulin die gleiche Konzentration wie im Plasma (keine Eiweißbindung), es wird nicht rückresorbiert und nicht sezerniert. Folglich wird das ganze in jeder Minute gebildete Glomerulusfiltrat von Inulin gereinigt, was wegen der übereinstimmenden Inulinkonzentration der gleichzeitig gereinigten virtuellen Plasmamenge entspricht.

Kreatinin-Clearance

Kreatinin wird frei ultrafiltriert und nicht rückresorbiert. Mit steigender Plasmakonzentration wird es jedoch zunehmend tubulär sezerniert. Die Kreatinin-Clearance gibt die glomeruläre Filtrationsrate deshalb nicht richtig wieder, sondern liefert zu hohe Werte. Es wurden deshalb verschiedene Gleichungen mit Korrekturfaktoren entwickelt, um die Kreatinin-Clearance der GFR anzunähern. Bekannt wurde vor allem die Gleichung von Cockcroft-Gault, in der Körpergewicht, Alter und Geschlecht berücksichtigt werden:

$$\text{Kreatinin-Clearance (ml/min)} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Plasmakreatinin (mg/dl)} \times 72}$$

Das Ergebnis ist bei Frauen mit dem Faktor 0,85 zu multiplizieren.

Normalwerte: Männer 82–125 ml/min; Frauen 75–115 ml/min.

Gleichung der MDRD Studie (Modification of Diet in Renal Disease Study) zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR): Als Vergleichstandard wurde die GFR direkt durch die Harnclearance von ^{125}I-Iothalamat bestimmt. Dabei ergab sich eine gute Übereinstimmung. Außerdem zeigte sich, dass bei einer GFR von 60 ml/min mit der Cockroft-Gault-Gleichung zu hohe Plasmakreatininwerte ermittelt werden. Die MDRD-Gleichung berücksichtigt Plasmakreatinin, Alter, Geschlecht und bezieht sich auf eine Körperoberfläche von 1,73 m^2, auf die von der individuellen Körperoberfläche umzurechnen ist:

$$\text{GFR (ml/min per 1,73 m}^2) = 1{,}86 \times (P_{Cr})^{-1.154} \times (\text{Alter})^{-0.203}$$

Das Ergebnis ist für Frauen mit 0,742 zu multiplizieren und mit 1,21 für afrikanische Amerikaner.

Diese Gleichung wurde aus einer Stichprobe von <500 Individuen mit einem breiten Spektrum an Nierenkrankheiten abgeleitet. Mit der weitgehend zuverlässigen Berechnung der GFR hat man ein korrektes Maß für die Nierenfunktion gewonnen, mit eine Niereninsuffizienz schon vor dem Auftreten einer Azotämie erkannt und anschaulich klassifiziert werden kann. Die Berechnung kann relativ schnell mit Kalkulatoren oder Tabellen erfolgen. Von vielen Laboratorien wird die GFR bereits zusammen mit dem Kreatininwert mitgeteilt.

PAH-Clearance

Identisch mit dem effektiven Nierenplasmastrom (580–650 ml/min). **Begründung:** Paraaminohippursäure (PAH) wird filtriert und sezerniert, aber nicht rückresorbiert. Bei Plasmakonzentrationen bis 3 mg/l00 ml werden durch Filtration und Sekretion 92% des zufließenden PAH bei einer Nierenpassage extrahiert. Die PAH-Clearance beträgt daher 92% des totalen Plasmastromes (woraus sich bei Kenntnis des Hämatokrits die Nierendurchblutung errechnen lässt).

Filtrationsfraktion

$FF = \frac{C_n}{C_{PAH}}$ Der Quotient aus Inulin- und PAH-Clearance gibt an, welcher Bruchteil des effektiven Nierenplasmastroms glomerulär filtriert wird. Normalwert 19%.

3.5.3 Bildgebende Verfahren

Sonographie

In der Regel das erste, schon bei Routineuntersuchungen angezeigte Verfahren zur makroskopischen Nierenbeurteilung (Abb. 3.10). Erfasst werden Nierengröße (Seitendifferenzen), Parenchym/Pyelonrelation, Oberflächeneinziehungen, Tumoren, Zysten, Harnstau im Nierenbecken, Konkremente. Diskrete Veränderungen im Nierenbeckenkelchsystem entgehen dem Nachweis. Mittels Farbduplexsonographie plus Dopplerfrequenzspektrum lassen sich Nierenarterienstenosen nachweisen.

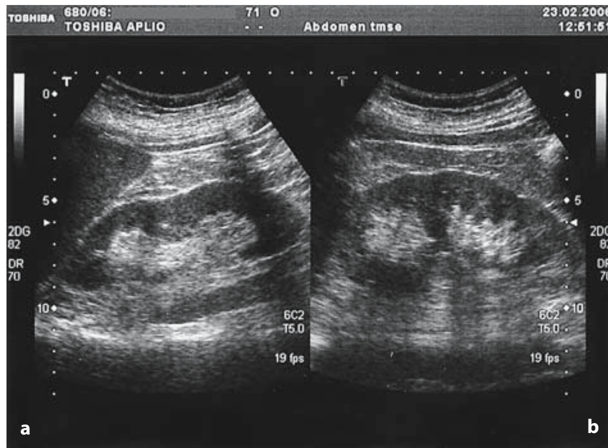


Abb. 3.10a, b. Sonographie der Niere. **a** Normale Niere, **b** doppeltes Nierenbecken mit Parenchymbrücke (Sammlung Dr. Wilke, Bad Oeynhausen).

Radiologische Untersuchungen

Röntgen-Leeraufnahme

Dient hauptsächlich zum Nachweis schattengebender Konkremente.

Ausscheidungsurographie

Darstellung der ableitenden Harnwege nach intravenöser Kontrastmittelinjektion und Beurteilung der Nierengröße und Nierenform. **Frühurogramm:** Verzögerte Ausscheidung bei Nierenarterienstenose. Nachweis von entzündlichen Veränderungen der Nierenkelche, Papillennekrosen. Abflussbehinderungen durch Konkremente, Uretheranomalien , Doppelbildungen, vesikourethralem Reflux.

Retrograde Pyelographie

Zuerst Zystoskopie, danach Kontrastmittelfüllung der ableitenden Harnwege über einen Uretherenkatheter. Indiziert bei Prozessen im Nierenbecken und Urether, wenn die Ausscheidungsurographie ungenügende Bilder ergibt oder bei stummer Niere. Ausschluss bzw. Nachweis einer Harnwegsobstruktion bei Anurie. Zugleich kann die Blase beurteilt werden, was bei Hämaturie wichtig ist. Möglichkeit zur seitengetrennten Untersuchung der Ausscheidung von Farbstoff.

Konventionelle Arteriographie

Darstellung der Nierenarterie vor Dilatation oder chirurgischer Stenosebehandlung.

Computertomographie (CT)

Zur Darstellung vom Tumoren, Zysten Schrumpfungsprozessen und Konkrementen.

Magnetresonanztomographie

MRT

Möglichkeiten der Nierendarstellung wie im CT.

MRA

Schonende Darstellung der Nierenarterien. Erkennung von Gefäßanomalien, Stenosen und Infarkten.

Nuklearmedizinische Untersuchung

Nach i.v. Injektion wird die Strahlung der Radionuklide ^{131}J-Hippuran oder ^{99m}Tc-DTPA mit der Gammakamera über beiden Nieren aufgenommen und quantitativ erfasst. Man gewinnt auf diese Weise statische Nierenszintigramme zur Beurteilung von Form und Größe, sequenzielle Nierenszinitigramme zur Beurteilung der Ausscheidung und Messwerte in den einzelnen Ausscheidungsphasen, die eine seitengetrennte Funktionsanalyse ermöglichen. Indiziert bei Nierenarterienstenose, Obstruktion der ableitenden Harnwege, die bei akutem Nierenversagen von einer Störung der Exkretion abgegrenzt werden kann und zur Verlaufskontrolle nach Nierentransplantation. Im Gegensatz zur Ausscheidungsurographie bei Kontrastmittelallergie unbedenklich.

3.5.4 Nierenbiopsie

Indikation: Histologische und immunhistologische Differenzierung glomerulärer Läsionen bei akuter Nephritis, nephrotischem Syndrom und chronischer Nephritis, aus der sich therapeutische und prognostische Konsequenzen ergeben.

Technik: Röntgenologisch oder sonographisch kontrollierte perkutane Blindpunktion. Kontraindiziert bei Einzelniere, hämorrhagischer Diathese, Neoplasmaverdacht und Hydro- oder Pyonephrose. Alternativ in besonderen Fällen offene intraoperative Punktionen bzw. Probeexzisionen.

3.6 Glomeruläre Nierenerkrankungen

Glomeruläre Nierenerkrankungen

Nephrotische Syndrome
- Minimal-Change-Glomerulopathie
- Fokale segmentale Glomerulosklerose
- Membranöse Glomerulonephritis
- Diabetische Glomerulosklerose
- Amyloidose

Glomerulonephritiden
- Akute postinfektiöse Glomerulonephritis
- Mesangioproliferative IgA-assoziierte Glomerulonephritis



- IgA-Nephropathie
- Purpura Schönlein-Henoch
- Lupus-Nephritis
- Rasch progrediente Glomerulonephritiden (RPGN)
- Antiglomeruläre Basalmembranglomerulonephritis
- Immunkomplexglomerulonephritiden
- ANCA-assoziierte pauci-immune Glomerulonephritis
- Chronische Glomerulonephritis
- Hereditäre Glomerulonephritis
- Alport-Syndrom
- Morbus Fabry
- Benigne familiäre Hämaturie
- Glomeruläre Schädigungen durch Pharmaka

3.6.1 Nephrotische Syndrome

Definition. Schwere Proteinurie (>3,5 g/24 Std.), die zu Hypoproteinämie, Ödemen, Hyperlipidämie und Lipidurie (mit doppelbrechenden Substanzen im Harnsediment) führt. Zugrunde liegen nichtentzündliche überwiegend gutartige Glomerulusläsionen unterschiedlicher Ursache, die man als Glomerulopathien bezeichnet hat. Diese Läsionen können aber auch von entzündlichen Reaktionen begleitet sein.

Minimal-Change-Glomerulopathie

Ursache des nephrotischen Syndroms bei 90% der befallenen Kinder unter 16 Jahren, 30% der Adoleszenten und 20% der Erwachsenen. Die große Mehrzahl der Fälle ist idiopathisch. Manchmal geht ein respiratorischer Infekt oder eine atopische Reaktion voraus. Selten wird die Assoziation mit Lymphomen beobachtet.

Klinik. Akuter Krankheitsbeginn mit Ödemen, die massiv werden können (Abb. 3.11). Die Proteinurie ist selektiver (Dominanz des Albumins) als bei anderen Formen des nephrotischen Syndroms. Eine Mikrohämaturie wird nur selten gefunden.

Diagnostik. Lichtmikroskopisch und immunhistologisch unauffällige Glomeruli. Elektronenmikroskopisch typischer Schwund der Fußfortsätze der Deckzellen, die das parietale Blatt der Bowman-Kapsel bilden (Abb. 3.12).

Therapie. Standardmittel ist Prednison (initial 70–100 mg/Tag), das in absteigender Dosierung über mehrere Wochen zu geben ist. In 60–70% der Fälle tritt innerhalb 4 Wochen eine völlige Remission ein. Rezidive kommen aber bei 40–60% der Patienten vor. Bei Steroidresistenz oder stärkeren Steroidnebenwirkungen wird auf eine Kombination von niedrig dosiertem Prednison mit Ciclosporin (Serumspiegel 100 ng/ml) oder Tacrolimus umgestellt. Erst bei Versagen dieser Therapie geht man von den Calcineurin-Inhibitoren auf Cyclophosphamid oder Chlorambucil über. Zur Drosselung der Proteinurie sind ACE-Hemmer bzw. AT1-Rezeptor-Blocker indiziert. Die Ödemausschwemmung lässt sich durch Diuretika beschleunigen, die Hyperlipidämie mit Cholesterin-Synthese-Hemmern reduzieren. Nötig ist eine Osteoporoseprophylaxe mit Cholecalciferol (1000 mg/Tag) und Calcium (500 mg/Tag).

Fokale segmentale Glomerulosklerose

Sie ist die Ursache des nephrotischen Syndroms bei 20% der Kinder und Erwachsenen. Die überwiegende primäre Form ist idiopathisch. Sekundäre Formen kommen bei HIV-Infektion, reduzierter Nephronenzahl (Hyperfiltrationsschaden) und bei chronischer Hypoxämie (Schlaf-Apnoe-Syndrom, kongenitale Vitien, Sichelzellkrankheit) vor.


a


b

Abb. 3.11a, b. Nephrotisches Syndrom. **a** Gesichtsödem, **b** Beinödem (aus Internist: 9/2003: 1990)

3

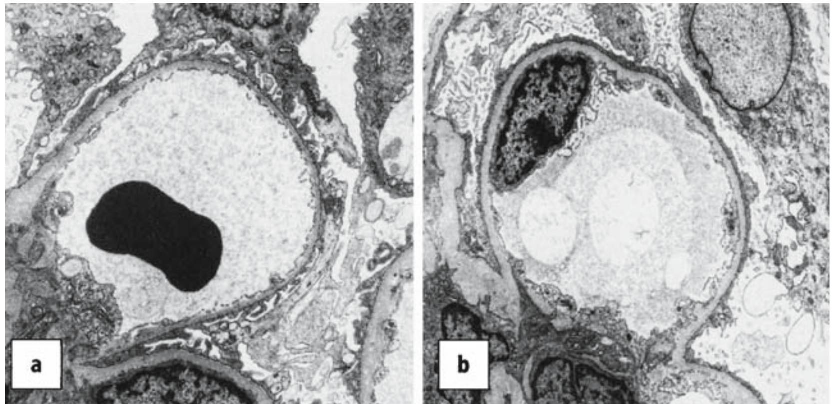


Abb. 3.12a, b. Elektronenmikroskopisches Bild bei Minimal Change Disease. **a** Normale glomeruläre Kapillare mit gut ausgebildeten Fußfortsätzen der viszeralen Deckzellen. **b** glomeruläre Kapillare mit Minimalläsionen, die im kompletten Verlust der Fußfortsätze der viszeralen Deckzellen bestehen (aus Internist 9/2003: 1092)

Klinik. Schleichender Beginn, nephrotisches Syndrom mit großer Proteinurie. Bei 50% der Patienten Hämaturie und Hypertonie, bei 20–30% Übergang in chronische Niereninsuffizienz innerhalb weniger Jahre.

Diagnostik. Nur durch Nierenbiopsie. Lichtmikroskopisch bei zahlreichen Glomeruli segmentale Schlingenverdichtung mit vermehrter Matrix, proliferierende Deckzellen und strangförmige Synechien (Abb. 3.13). Atrophie der zugehörenden Tubuli, interstitielle Fibrose mit Schaumzellen. Immunhistologisch mesangiale Ablagerungen von IgM, C1q und C3.

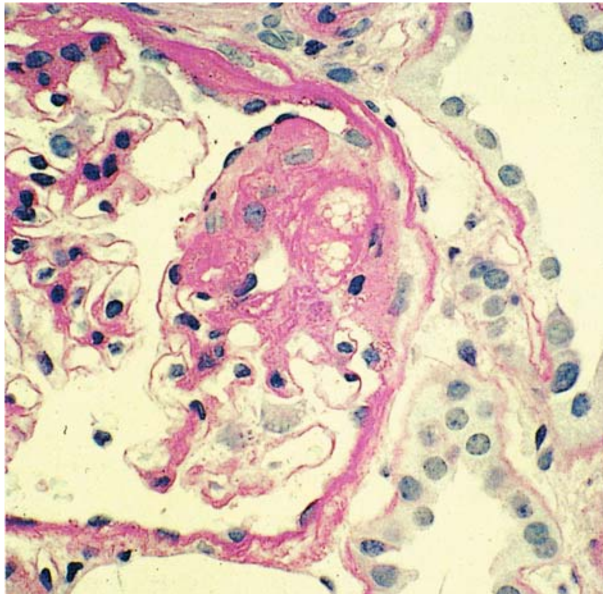


Abb. 3.13. Fokale segmentale Glomerulosklerose: Segmentale Verdichtung des Schlingenkonvoluts mit vermehrter Matrix und Vakuolen im Zytoplasma der Endothelzellen (aus W. Remmele: Pathologie. Bd. 5; Springer, Berlin 1997)

Therapie. Ziel ist die Vermeidung einer Niereninsuffizienz. Bis zu 60% der Patienten reagieren auf eine Steroidtherapie über mindestens 6 Monate (s. oben) mit kompletter Remission (Proteinurie <200 mg/Tag) oder Teilremission (Proteinurie 200–2000 mg/Tag). Dies entspricht einem günstigen Verlauf. Zur Erhaltung der Nierenfunktion und Verminderung der Eiweißausscheidung sind die Steroide mit ACE-Hemmern oder AT1-Rezeptor-Blockern zu kombinieren. Bei fehlendem Ansprechen Monotherapie mit Ciclosporin 2–5 mg/kg/Tag (Serumspiegel 80–120 ng/ml) für 6 Monate und auf Dauer. Wenn eine Remission ausbleibt, Übergang auf Cyclophosphamid (2,5 mg/Tag) für maximal 12 Wochen mit niedrig dosiertem Prednison. Letzte Möglichkeit Plasmapherese zur Elimination des »nephritischen Faktors«.

Membranöse Glomerulonephritis

Etwa 80% der Patienten haben die primäre oder idiopathische Form. Sekundäre Formen kommen bei systemischen Autoimmunkrankheiten, Infektionskrankheiten (Hepatitis B und C, Syphilis, Malaria), Karzinomen (Lunge, Kolon, Magen, Mamma u. a.), Lymphomen und bei Medikamenten (Penicillamin, Gold, Quecksilber, Captopril) vor.

Klinik. Vollbild eines nephrotischen Syndroms mit Ödemen und großer Proteinurie, häufig Mikrohämaturie, selten Makrohämaturie. Die meisten Patienten sind älter als 40 Jahre, Männer überwiegen (2,5:1). Es besteht eine Tendenz zur Nierenvenenthrombose.

Diagnostik. Nur durch Nierenbiopsie.
Lichtmikroskopie: Basalmembranverdickung der glomerulären Kapillaren, keine mesangiale Zellvermehrung. Bei ungünstigem Verlauf zunehmende glomeruläre und tubulointerstitielle Vernarbung.

Immunhistologie: An der äußeren Seite der Basalmembranen granuläre Präzipitate aus Immunkomplexen und Komplementkomponenten. Im elektronenmikroskopischen Bild elektronendichte Immundepots unter den Deckzellen, deren Fußfort-

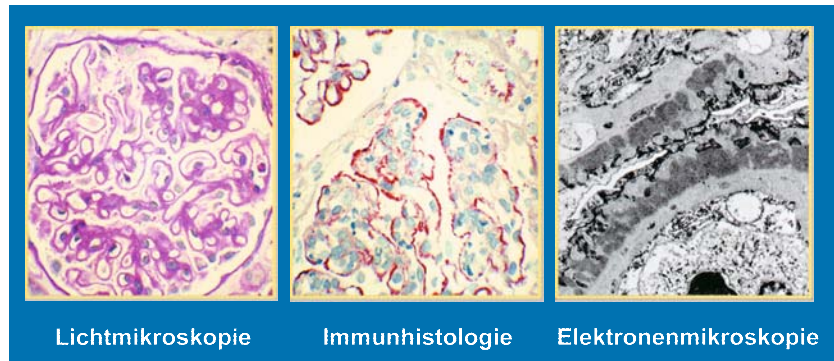


Abb. 3.14. Membranöse Glomerulonephritis. Lichtmikroskopisch Verdichtung der glomerulären Kapillarmembranen, immunhistologisch granuläre Immunpräzipitate an der Außenseite der Basalmembranen, elektronenmikroskopisch elektronendichte Immunpräzipitate unter den Deckzellen (aus Internist 9/2003:1122)

sätze verschmolzen sind (Abb. 3.14). In jedem Fall ist nach einer Grundkrankheit zu suchen, speziell nach okkulten Malignomen.

Verlauf. Die idiopathische Form heilt bei Kindern in 95% der Fälle ab. Bei Erwachsenen ist die Prognose geteilt. Bei einem Drittel kommt es zur Spontanremission, bei einem Drittel zur persistierenden Proteinurie mit stabiler Nierenfunktion und bei einem Drittel zu einem progredienten Verlauf mit terminaler Niereninsuffizienz. Im Nierentransplanat kann wieder eine membranöse Glomerulonephritis auftreten.

Therapie. Bei der idiopathischen Form symptomatische Behandlung des nephrotischen Syndroms mit Reduktion der Natriumzufuhr, Schleifendiuretika zur Ödemausschwemmung (cave Hypovolämie) und Lipidsenkern. Zur Reduktion der Proteinurie sind regelmäßig ACE-Hemmer bzw. AT1-Rezeptor-Blocker einzusetzen. Der Blutdruck sollte auf 130/80 mmHg gesenkt werden. Wegen der möglichen Spontanremission werden immunsuppressive Substanzen erst bei Progredienz und Verschlechterung der Nierenfunktion eingesetzt. Eine Monotherapie mit Steroiden ist unwirksam. In Betracht kommen Prednison plus Ciclosporin oder Ciclosporin allein. Bei Therapieresistenz sind Cyclophosphamid oder Chlorambucil, beide in Kombination mit Prednison angezeigt. Bei allen sekundären Formen richtet sich die Therapie primär gegen die Grundkrankheit. Zur Prophylaxe einer Nierenvenenthrombose ist bei einer Albuminkonzentration <1,5 g/dl die Antikoagulation indiziert.

Membranoproliferative Glomerulonephritis

Auf diese seltene Erkrankung entfallen weniger als 5% der nephrotischen Syndrome. Sie kommt in 2 pathogenetisch unterschiedlichen Typen vor, die beide eine nephrotische und eine nephritische Komponente haben.

Typ I: Erhöhter Zellgehalt der Glomeruli, verbreiterte mesangiale Felder und verdickte Kapillarwände. Immunhistologisch und elektronenoptisch sind subepitheliale und mesangiale Ablagerungen von IgG oder IgM und C3 nachzuweisen. Die Mehrzahl der Patienten hat eine starke Proteinurie und ein nephritisches Sediment. Die GFR bleibt meistens normal. **Vorkommen:** bei bakterieller Endokarditis, Hepatitis B und C, HIV, Lupus erythematodes und Kryoglobulinämie. Die Therapie richtet sich gegen das Grundleiden.

Typ II: Lichtmikroskopisch erscheinen zellreiche Glomeruli und bandförmig verbreiterte Basalmembranen, in denen immunhistologisch C3, aber keine Immunglobuline nachzuweisen sind. Die Patienten bilden einen Autoantikörper gegen die C3-Konvertase, der die Komplementaktivierung stimuliert. Es besteht ein nephrotisches Syndrom mit nephritischem Einschlag und rezidivierender Makrohämaturie, das mitunter in eine rasch fortschreitende Glomerulonephritis (RPGN) übergeht.

Diabetische Glomerulosklerose

Pathogenese. Beim Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 kommt es in rund 25% der Fälle zur Nephropathie, der eine spezifische Glomerulosklerose zugrunde liegt. Diese ist eine Manifestation der diabetischen Mikroangiopathie, die sich auch an der Retina und den Vasa nervorum der peripheren Nerven entwickelt. Verursacht wird die Mikroangiopathie durch die chronische Hyperglykämie des Diabetikers, die am Endothel zur intrazellulären Hyperglykämie führt, während die meisten Körperzellen die Glukoseaufnahme bei einem Überangebot drosseln können. Auf die biochemischen Mechanismen der Gefäßschädigung durch die erhöhte intrazelluläre Glukosekonzentration wird im ▶ Kap. 5.2 näher eingegangen. Eine wichtige Rolle spielt die Bildung von AGES (Advanced Glycation End-Products). Das sind Reaktionsprodukte von extra- und intrazellulären Proteinen mit Dicarbonylverbindungen aus Glukose. Zur Mikroangiopathie kommt es aber nur, wenn die Hyperglykämie mit einer noch ungeklärten genetischen Disposition zusammentrifft. Das ist bei den verschont bleibenden 75% der Diabetiker nicht der Fall. Von pathogenetischer Bedeutung dürfte die initiale Hyperfiltration der Glomeruli sein, die bei vielen Diabetikern nachweisbar ist. Denn erhöhter intrakapillärer Druck begünstigt die Entwicklung einer Glomerulosklerose. Die Hyperfiltration wird hauptsächlich auf eine Steigerung der Reninaktivität und damit der Bildung von Angiotensin II zurückgeführt. AT-II erhöht den glomerulären Filtrationsdruck, indem es das Vas afferens schwächer kontra-

hiert als das Vas efferens. Hier liegt der Angriffspunkt für die Therapie mit ACE-Hemmern bzw. AT1-Rezeptor-Blockern, die das Fortschreiten des Prozesses zum finalen Nierenversagen deutlich verzögern können.

Histologie: Verdickung der Basalmembran und starke Expansion der mesangialen Matrix, die zur Bildung fokaler oder segmentaler sklerotischer Knoten führt (Abb. 3.15). Hinzu kommen interstitielle Fibrose, Tubulusatrophie, Sklerose der Arterien und Hyalinose der Arteriolen.

Klinik. Erste Anzeichen der diabetischen Nephropathie sind Mikroalbuminurie (Albuminexkretionsrate 200–200 µg/min) und Hypertonie. Im Frühstadium ist die Albuminurie ausgeprägter (AER >200 mg/min). Das fortgeschrittene Stadium ist durch progrediente Proteinurie mit Hypertonie und abnehmender GFR gekennzeichnet. Im Endstadium ist eine Nierenersatztherapie (Dialyse oder Transplantation) erforderlich. Etwa 45% aller Fälle von terminaler Niereninsuffizienz sind gegenwärtig auf eine diabetische Nephropathie zurückzuführen, wobei der Typ-2-Diabetes wegen seiner größeren Häufigkeit dominiert.

Therapie: Optimale Diabeteseinstellung ist zur Prophylaxe äußerst wichtig, kann aber die Progredienz einer entstandenen Nephrosklerose nicht aufhalten. Wichtigste Maßnahme schon im Stadium der Mikroalbuminurie ist die Gabe von ACE-Blockern oder AT1-Rezeptor-Blockern, die den glomerulären Hypertonus herabsetzten und die Mikroalbuminurie beseitigen können. Sie sind auch bei der Behandlung der arteriellen Hypertonie einzusetzen, die den systolischen Blutdruck auf 120/80 mmHg senken sollte.

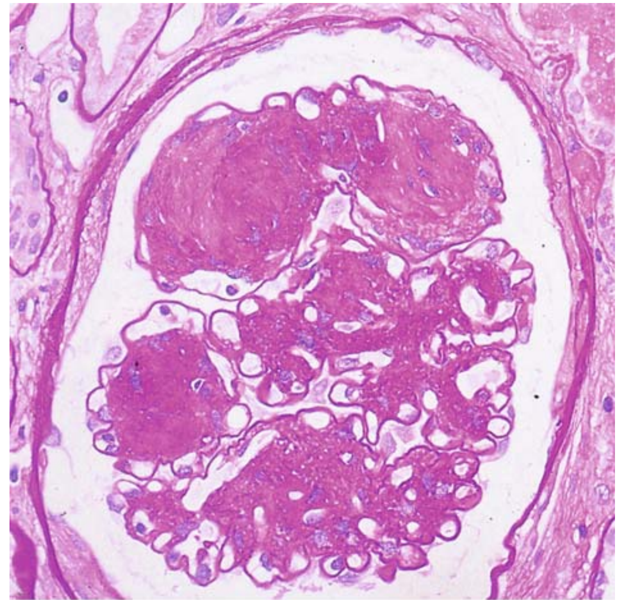
Amyloidose

Es gibt 2 Formen, die beide zum nephrotischen Syndrom führen: Die **AA-Amyloidose** durch das Amyloid-A-Protein des Plasmas und die dreimal häufigere **AL-Amyloidose** durch monoklonale L-Ketten bei rudimentärer Paraproteinämie (80%) oder Plasmozytom (20%). Unter den monoklonalen L-Ketten dominiert mit 75% der λ-Typ über den κ-Typ. Da jedes Immunglobulin an den L- und H-Ketten eine individuelle Spezifität hat, ist es verständlich, dass nur bestimmte L-Ketten Amyloid bilden.

Histologisch kommt es bei beiden Amyloidoseformen zur Ablagerung unverzweigter Fibrillen von 10 nm Länge im Mesangium und entlang der glomerulären Basalmembran. Beide Amyloidtypen sind Kongorot-positiv. Im AL-Amyloid sind die L-Ketten immunhistologisch nachzuweisen (Abb. 3.16).

Die Patienten sind gewöhnlich älter als 50 Jahre. Sie haben eine starke Proteinurie mit eingeschränkter Nierenfunktion, die nach Jahren in eine terminale Niereninsuffizienz übergeht.

Bei der AL-Amyloide sind Chemotherapie und Stammzellentransplantation angezeigt, bei der AA-Amyloidose die Ausschaltung von Eiterherden und Colchicin (▶ Kap. 7).



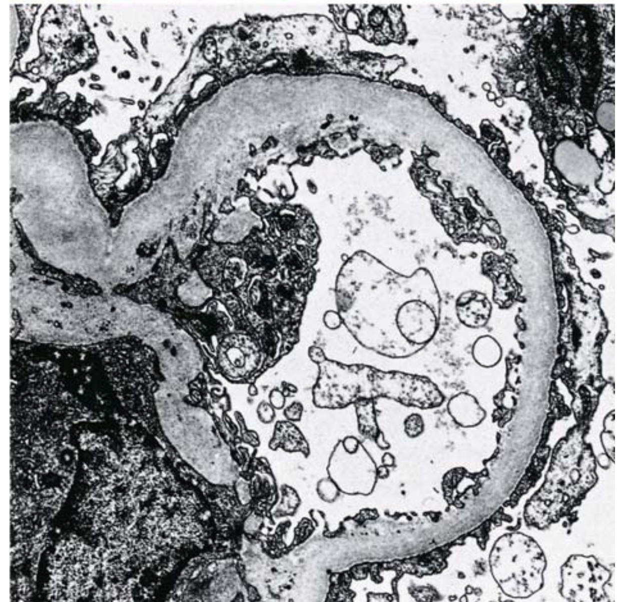
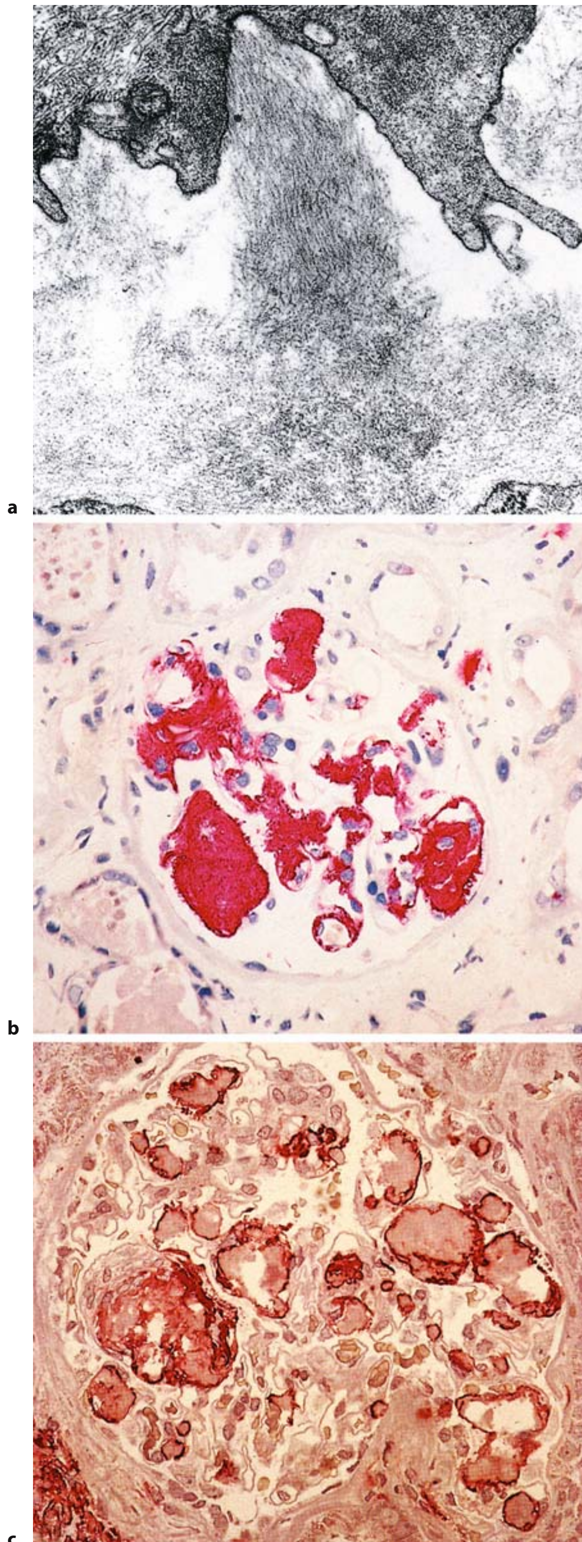


Abb. 3.15. Diabetische Glomerulopathie. Noduläre Glomerulosklerose mit verdicktem, zellarmem Mesangium, verbreiterten Basalmembranen und eingeengten Kapillarlichtungen (aus W. Remmele: Pathologie. Bd. 5, Springer, Berlin 1997)



◀ **Abb. 3.16a–c.** Amyloidose. **a** Elektronenmikroskopisches Bild gebündelter Amyloidfibrillen in einer verdickten Basalmembran, **b** Glomerulus mit AA-positivem Amyloid, **c** Glomerulus mit Leichtketten-positivem Amyloid (aus W. Remmele: Pathologie. Bd. 5, Springer, Berlin 1997)

3.6.2 Glomerulonephritiden

Definition. Entzündliche glomeruläre Erkrankungen mit verschiedenen Graden des nephritischen Syndroms: dysmorphe Hämaturie, Erythrozytenzylinder, subnephrotischer Proteinurie (<3 g/24 h), Azotämie, Oligurie, Ödemen und Hypertonie.

Ätiologie und Pathogenese. Die Glomerulonephritiden werden durch Antikörper hervorgerufen, die primär am Glomerulus angreifen oder sich als zirkulierende Immunkomplexe unter Komplementbindung am Glomerulus niederschlagen. Selten sind die Autoantikörper gegen zytoplasmatische Antigene der Neutrophilen (ANCA) gerichtet.

Nach den morphologischen Veränderungen unterscheidet man zwischen endokapillärer, mesangioproliferativer, membranoproliferativer und Crescentic- oder Halbmond-Glomerulonephritis. Es kommen aber Übergänge vor. Die Antikörpermuster sind unterschiedlich. Der Verlauf kann akut, rasch-progredient oder chronisch sein und ins Endstadium der Nierenerkrankung (ESRD) führen. In der Diagnostik ist der Kliniker weitgehend auf die Ergebnisse der pathohistologischen Untersuchung angewiesen.

Akute postinfektiöse Glomerulonephritis

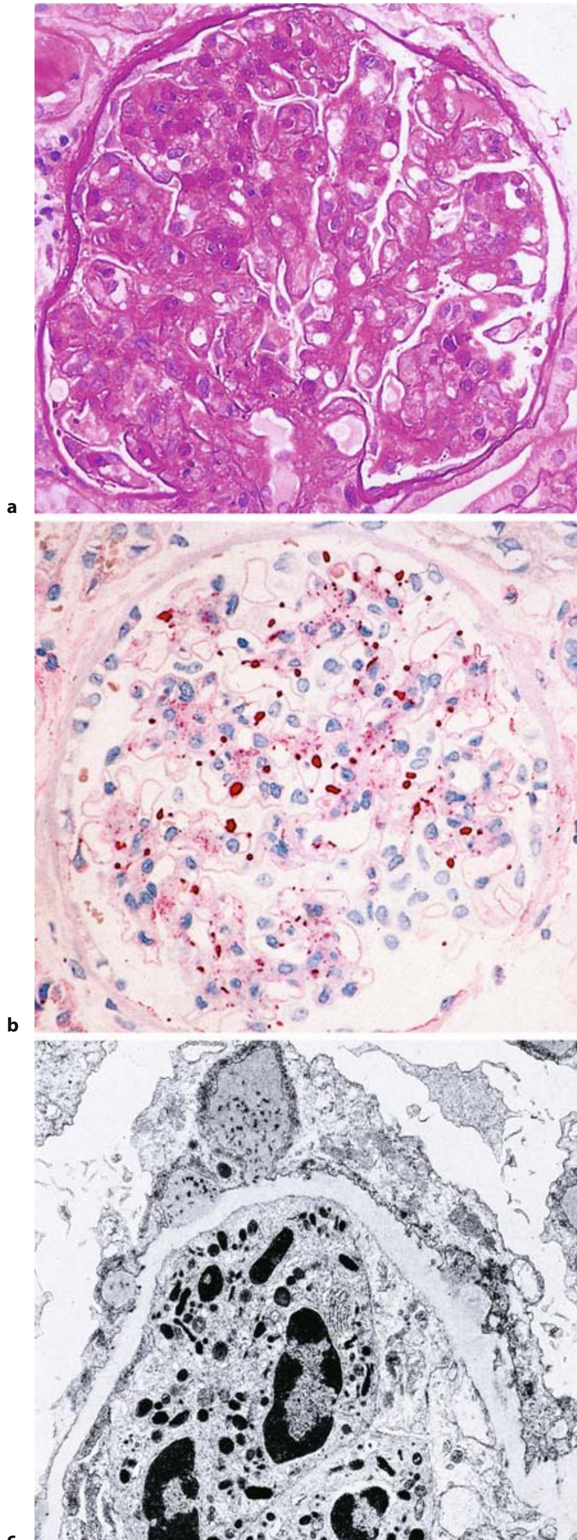
Akute diffuse proliferative Glomerulonephritis, die 1–2 Wochen nach dem ursächlichen Infekt beginnt. Meistens ist es eine Pharyngitis oder Pyodermie durch β-hämolytische Streptokokken der Gruppe A (Typen 1, 3, 4, 6, 12, 25, 49), am zweithäufigsten sind Staphylokokkeninfekte. Seltene Ursachen dieses selbstlimitierten Phänotyps von Glomerulonephritis: bakterielle (Pseudomonas, Proteus, Treponema), virale (Hepatitis B und C), parasitäre (Plasmodium, Trichinella) und fungale (Coccidioides) Infektionen. Betroffen sind vorwiegend Kinder zwischen 5 und 7 Jahren und jüngere Erwachsene.

Klinik. Krankheitsgefühl, Schwäche, nicht selten Fieber, dazu Hämaturie, Proteinurie, Ödeme, Hypertonie und Oligurie. Harnstoff und Kreatinin im Serum oft mäßig erhöht.

Diagnostik. Typische Anamnese, Infektionsnachweis, vor allem von Streptokokken im Rachenabstrich und durch Titeranstieg von Streptolysin-O-Antikörpern. In 90% der Fälle sind der Komplementfaktor C3 und die Komplementaktivität CH_{50} im Serum herabgesetzt.

Nierenbiopsie: Diffuse Zellanreicherung in den Glomeruli durch eingewanderte Neutrophile, die am Endothel haften. Immunhistologisch Immunkomplexe und C3-Komplement in granulärer

3



Anordnung in der Kapillarwand und im Mesangium und als höckerige Depots subepithelial (Abb. 3.17).

Verlauf. Meistens gutartig mit Spontanremission innerhalb mehrerer Monate. Die Hypokomplementämie verschwindet innerhalb von 2 Monaten, die Hämaturie nach 6 Monaten und die Proteinurie im Laufe von 2 Jahren.

Therapie. Antibiotika gegen auslösende Erreger, gegen Streptokokken Penicillin. Flüssigkeits- und Kochsalzbeschränkung gegen Ödeme, nötigenfalls Diuretika. Bei Hypertonie zusätzlich Calciumantagonisten (keine ACE-Blocker wegen frischer Entzündung). In den seltenen Fällen von progredienter Niereninsuffizienz kann eine vorübergehende Dialysebehandlung erforderlich werden.

Mesangioproliferative IgA-assoziierte Glomerulonephritis
IgA-Nephropathie

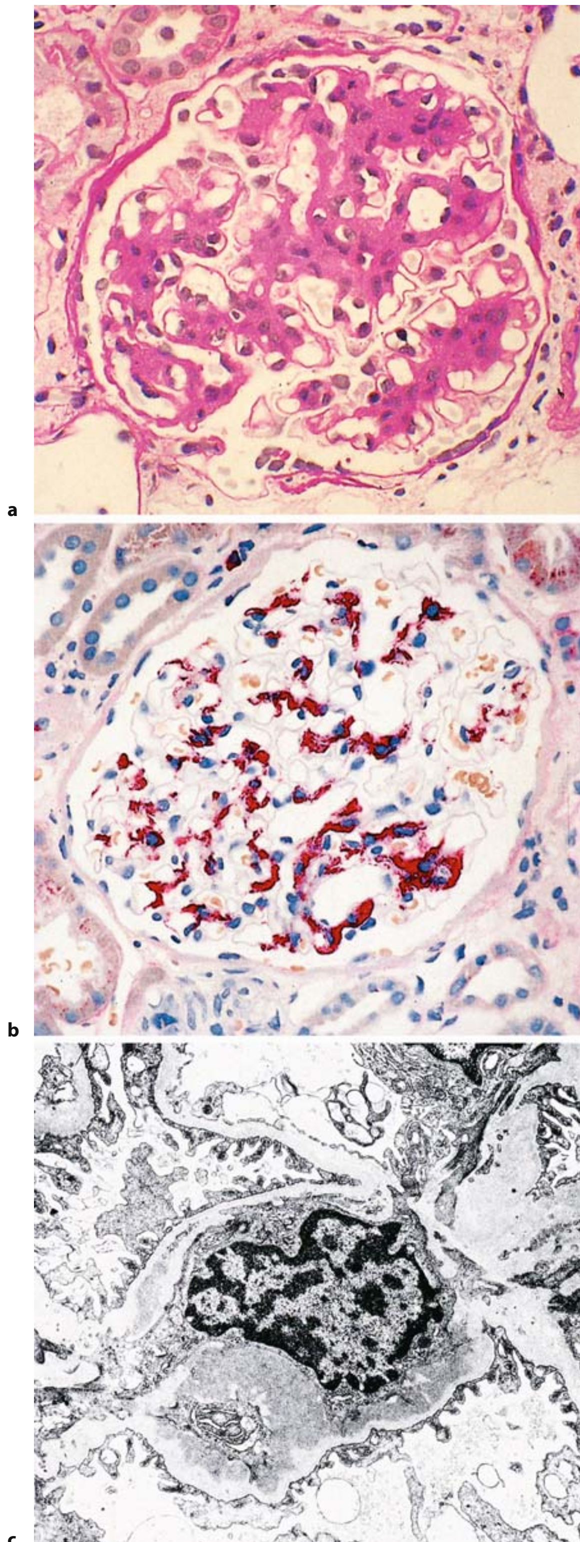
Unter allen Glomerulonephritisformen weltweit die häufigste. **Kennzeichen:** IgA-dominante mesangiale Niederschläge von IgA. Die Antigenkomponente ist nicht bekannt. Es dominiert die primäre (idiopathische) Form. Sekundäres Vorkommen wird bei alkoholischer Leberzirrhose, Morbus Bechterew, Reiter-Syndrom, Uveitis, chronisch entzündlichen Darmkrankheiten und Dermatitis herpetiformis beobachtet. Anzumerken ist, dass IgA den vorherrschenden Antikörper-Isotyp des Mukosa-Immunsystems im Respirations- und Darmtrakt repräsentiert.

Klinik. Schmerzlose Makrohämaturien bei katarrhalischen Infekten oder körperlicher Anstrengung bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen (40%), zufällig entdeckte asymptomatische Mikrohämaturie (40–50%), Zeichen der Niereninsuffizienz (10%). Eine Hypertonie besteht bei 20% der Patienten.

Diagnostik. Nur durch Nierenbiopsie zu stellen. Lichtmikroskopisch diffuse Zell- und Matrixvermehrung bei regelrechten peripheren Basalmembranen mit Immundepots an den Außengrenzen subepithial. Immunhistologisch mesangiale und subepitheliale Ablagerungen von IgA und den Komplementkomponenten C1q und C3 (Abb. 3.18).

Verlauf. Variiert erheblich, zwischen nichttherapiebedürftigen Patienten und Extremfällen mit rasch progredienter Niereninsuffizienz. Bei der Mehrzahl der Patienten dauern Mikrohämaturie,

◄ **Abb. 3.17a–c.** Postinfektiöse (endokapilläre) Glomerulonephritis. **a** Glomerulus mit Granulozyten in den Kapillaren, geschwollenem Endothel und etwas vermehrtem Mesangium, **b** grobgranuläre Ablagerung von C3-Komplement in den Kapillarwänden (»Sternenhimmel«), **c** glomeruläre Kapillare mit höckerförmigen subepithelialen Depots (aus W. Remmele: Pathologie. Bd. 5, Springer, Berlin 1997)



Proteinurie und evtl. Hypertonie ohne wesentliche renale Funktionseinschränkung an. Etwa 20–30% der Patienten entwickeln im Verlauf von 10–20 Jahren eine progrediente Niereninsuffizienz.

Therapie. Verbindliche Empfehlungen gibt es nicht. Bei Hypertonie konsequente Blutdrucksenkung mit ACE-Blockern unerlässlich, die auch gegen die Proteinurie wirksam sind. Die Proteinzufuhr sollte auf 0,8 g/kg beschränkt und das Rauchen unterlassen werden. Cholesterinsynthesehemmer bei Hyperlipidämien. Bei progredienter Verschlechterung der Nierenfunktion werden Immunsuppressiva gegeben (z.B. Prednison plus Azathioprin oder Cyclophosphamid), ohne dass ein Nutzen der Immunsuppression bisher erwiesen ist.

Purpura Schönlein-Henoch

Definition. Generalisierte allergische Vaskulitis unklarer Ursache im Bereich der Haut, des Darmtrakts und der Nieren mit IgA-haltigen Immunkomplexen in den Läsionen (▶ Kap. 7).

Klinik. Betroffen sind hauptsächlich Kinder zwischen 5 und 7 Jahren und jüngere Erwachsene. Akuter Beginn mit Kopfschmerz, Fieber, Polyarthralgie und abdominalen Koliken. An Beinen und im Gesäßbereich entwickelt sich ein flächenhaftes Erythem mit tastbaren Purpuraeffloreszenzen und Blutungen. Die Nierenbeteiligung schwankt zwischen 20 und 60%.

Diagnostik. Nierenbiopsie: Lichtmikroskopisch diffuse mesangiale Prolifertation unterschiedlichen Schwergrades mit Fibrinablagerungen, auch fokale und segmentale intra- und extrakapilläre Zellproliferationen, teilweise mit nekrotischen Schlingensegmenten, die Fibrin enthalten (Abb. 3.19). Immunhistologisch diffuse mesangiale IgA-Ablagerungen.

Verlauf. Bei Kindern meistens Abheilung innerhalb von 4 Wochen, Rezidivneigung jedoch in den folgenden 2 Jahren. Bei Erwachsenen langsamere Rückbildung. Ein abnormer Urinbefund mit Mikrohämaturie kann persistieren. Der Übergang in eine progrediente Niereninsuffizienz kommt vor.

Therapie. Glukokortikoide helfen gegen Gelenkmanifestationen und abdominale Krämpfe, nicht gegen die Purpura. Bei progredienter Nierenerkrankung versucht man Prednison plus Cyclophosphamid.

Lupus-Nephritis

In 40–80% der Fälle mit systemischem Lupus erythematodes sind die Nieren durch Ablagerungen von Immunkomplexen beteiligt.

◀ **Abb. 3.18a–c.** Mesangioproliferative IgA-assoziierte Glomerulonephritis. **a** Glomerulus mit zellvermehrtem Mesangium. **b** Immunhistologisch: IgA-Ablagerung in den Mesangiumfeldern. **c** Elektronenmikroskopisch: verbreitertes Mesangiumfeld mit elektronendichtem Material (aus W. Remmele: Pathologie Bd. 5, Springer, Berlin 1997)

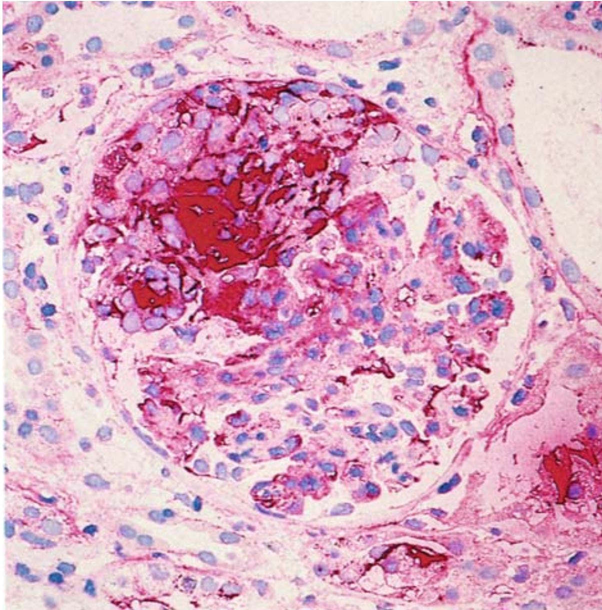


Abb. 3.19. Purpura Schönlein-Henoch. Fokal und segmental nekrotisierende IgA-Nephritis mit Fibrinablagerung (aus W. Remmele: Pathologie Bd. 5, Springer, Berlin 1997)

Klassifikation. Nach dem Ausmaß der renalen Läsionen unterscheidet man 6 Klassen der Lupus-Nephritis:

- **Klasse I:** Lichtmikroskopisch normaler Biopsiebefund. Mittels Immunfluoreszenz vereinzelt mesangiale Immunkomplexe nachweisbar.
- **Klasse II:** Mesangiale Lupus-Nephritis mit Ablagerungen von IgG, IgM und C3 (Typ II A) und Zellproliferation im Mesangium (Typ II B). Mikrohämaturie und moderate Proteinurie.
- **Klasse III:** Segmentale proliferative Lupus-Nephritis mit Sklerose oder Nekrose an weniger als 50% der Glomeruli. Bei 30% nephrotisches Syndrom, bei 15–25% Herabsetzung der Kreatininclearance.
- **Klasse IV:** Diffuse proliferative Lupus-Nephritis mit Befall der meisten Glomeruli und zahlreichen Halbmonden. Basalmembranverdickung, mesangiale Interposition und Subendotheliale Niederschläge von IgG, IgM, IgA und C3. Nephrotisches Syndrom und Niereninsuffizienz in >50% der Fälle. Schwerste Form der Nierenbeteiligung beim SLE. Nach histologischen Kriterien wird zwischen A (Aktivität) und C (Chronizität) unterschieden.
- **Klasse V:** Membranöse Lupus-Nephritis mit Verdickung der Basalmembran dazu subepithelialen und mesangialen Depots von Immunkomplexen. Manifestiert sich als nephrotisches Syndrom, nur in 10% der Fälle mit herabgesetzter Kreatininclearance.
- **Klasse VI:** Endstadium der proliferativen Lupus-Nephritis mit diffuser Glomerulosklerose, interstitiellen entzündlichen Infiltraten und Tubulusatrophie. Manifestiert sich mit Hypertonie, nephrotischem Syndrom und herabgesetzter Kreatininclearance.

Diagnostik. Die Diagnose basiert auf dem Nachweis von Antikörpern gegen doppelsträngige DNA. In 75–90% der Fälle besteht eine Hypokomplementämie. Zur Klassifizierung der Nierenläsionen ist eine Biopsie erforderlich.

Therapie. Die Klassen III und IV werden bislang mit hohen Dosen von Glukokortikoiden in Kombination mit Cyclophosphamid behandelt. Neuerdings wurde Cyclophosphamid mit besserem Erfolg durch Mycophenolat Mofetil (von 1000 auf 3000 mg/Tag ansteigend) ersetzt.

Rasch progrediente Glomerulonephritiden (RPGN)

Unter dieser Bezeichnung werden Glomerulonephritiden zusammengefasst, die aufgrund einer schweren Entzündung der Glomeruli in Tagen oder wenigen Wochen zu einer starken Verminderung der Nierenfunktion führen, nicht selten zum terminalen Nierenversagen. Ein sicheres Zeichen der schweren Nierenschädigung sind halbmondförmige, aus Makrophagen und Epithelzellen bestehende Wucherungen der Bowman-Kapsel (Abb. 3.20). Nach immunhistologischen Kriterien werden die nachstehenden 3 Typen unterschieden.

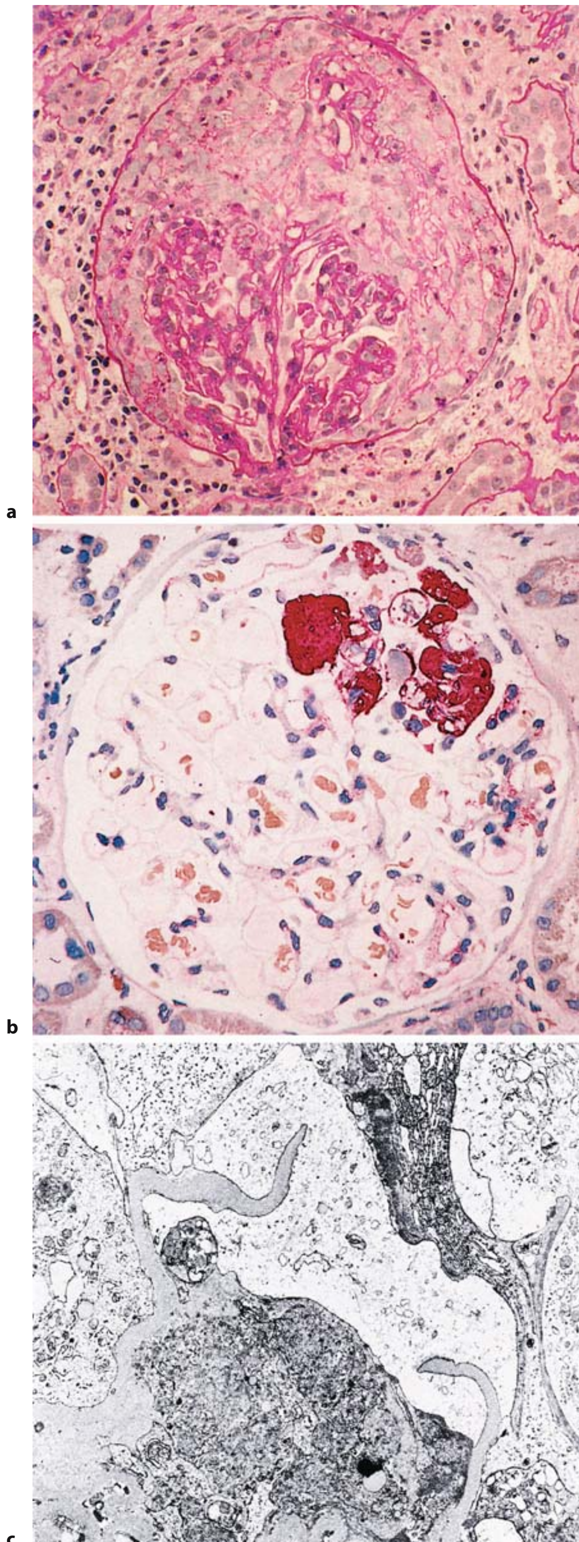
Antiglomeruläre Basalmembranglomerulonephritis

Ursache und immunologisches Kennzeichen sind zirkulierende Autoantikörper vom Typ IgG gegen die glomeruläre Basalmembran, speziell gegen die nichtkollagene Domäne der α3-Kette des Typ-IV-Kollagens.

Klinik. Betroffen sind überwiegend männliche Personen im Alter zwischen 5 und 40 Jahren und Frauen über 60 Jahre. Sie erkranken mit Hämaturie, nephritischem Harnsediment, subnephrotischer Proteinurie und Azotämie. Die Hälfte der Patienten hat zugleich pulmonale Blutungen durch Autoantikörper gleichen Typs, die mit der Basalmembran der alveolären Kapillaren reagieren (Goodpasture-Syndrom, ▶ Kap. 2).

Diagnostik. Klinisch bei Lungenbeteiligung anzunehmen. Sicherung durch Anti-GMB-Antikörper im Serum und Nierenbiopsie. Lichtmikroskopisch fokale oder diffuse Glomerulonekrosen und halbmondförmige Kapselproliferate. Immunhistologisch lineare Ablagerung von Anti-GBM-Autoantikörpern entlang der Kapillarwände, besonders deutlich im Frühstadium (Abb. 3.21).

Verlauf. Vor Einführung der heutigen aggressiven Immunsuppression terminales Nierenversagen (ESRD) innerhalb eines Jahres bei >80% der Patienten.



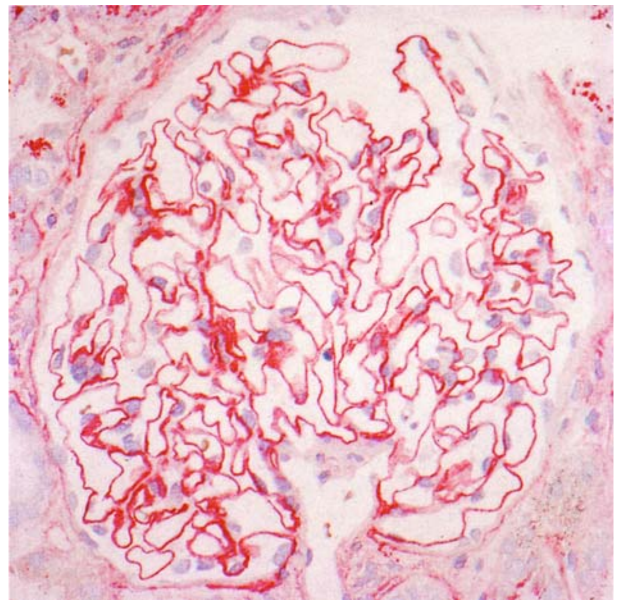


Abb. 3.21. Antiglomeruläre Basalmembranglomerulonephritis (Frühstadium mit Goodpasture-Syndrom). Lineare Ablagerung von IgG entlang der Kapillarwände (aus W. Remmele: Pathologie Bd. 5, Springer, Berlin 1997)

Therapie. Sofortiger Beginn mit Plasmapherese täglich oder jeden 2. Tag, bis im Serum keine Anti-GMB-Antikörper mehr nachweisbar sind. Gelingt meistens in 1–2 Wochen. Gleichzeitig Gabe von Prednison (1 mg/kg/Tag) und Cyclophosphamid (2–3 mg/kg/Tag) oder Azathioprin (1–2 mg/kg/Tag). Nierenüberlebensquote beim frühen Therapiebeginn nach einem Jahr >90% (Kreatinin <5 mg/dl), nur 10% beim späten Therapiebeginn. Rückfälle sind nicht ungewöhnlich. Befall von Transplantaten ungewöhnlich, wenn das Serum 6–12 Monate vor der Transplantation antikörperfrei war.

Immunkomplexglomerulonephritiden

Schwere Verlaufsformen unterschiedlicher Glomerulonephritiden, die alle durch Ablagerung von granulär angeordneten Immunkomplexen in den Glomeruli verursacht werden. Zu dieser heterogenen Gruppe gehören postinfektiöse Glomerulonephritiden mit Anti-Streptokokken-Antikörpern, IgA-Nephropathien und Lupus-Nephritiden mit ANA und DNA-Antikörpern (▶ oben).

◀ **Abb. 3.20a–c.** Nekrotisierende rasch-fortschreitende Glomerulonephritis (RPGN). **a** Glomerulus mit halbmondförmigem Kapselproliferat, **b** segmentale Schlingennekrose mit eingelagertem Fibrin, **c** Basalmembranruptur bei Kapillarwandnekrose (aus W. Remmele: Pathologie Bd. 5, Springer, Berlin 1997)

Therapie. Intensive immunsuppressive Therapie mit Prednison und Cyclophosphamid. Die Prognose ist unterschiedlich, am günstigsten bei der postinfektiösen Glomerulonephritis.

ANCA-assoziierte pauci-immune Glomerulonephritis

Durch antineutrophile zytoplasmatische Autoantikörper (ANCA) werden etwa 70% aller Fälle von rasch fortschreitender Glomerulonephritis verursacht. Histologisch sind nekrotisierende, fibrinhaltige Glomerulusläsionen mit Halbmondbildung nachzuweisen, immunhistologisch aber keine oder minimale Immunpräzipitate. Die zirkulierenden antineutrophilen Autoantikörper sind entweder gegen die zytoplasmatische Proteinase 3 (PR3) oder die Myeloperoxidase (MPO) gerichtet. Sie werden mittels indirekter Immunfluoreszenz an ethanolfixierten normalen Granulozyten nachgewiesen. Antikörper gegen PR3 ergeben dabei ein zytoplasmatisches Muster (cANCA), die gegen MPO ein perinukleäres Muster (pANCA). Vom PR3 ist die Verlagerung an die Zelloberfläche durch Zytokine bzw. Infekte nachgewiesen, was für die Immunogenität wichtig sein könnte. **ANCA-assoziierte Glomerulonephritiden** kommen bei folgenden Krankheiten vor:

- **Idiopathische renal-limitierte Halbmond-(Crescentric-)Glomerulonephritis:** Betroffen sind Patienten mittleren oder höheren Alters mit ausgeprägter RPGN ohne systemische vaskulitische Manifestationen. Das Serum enthält meistens pANCA.
- **Wegener-Granulomatose:** Nierenbeteiligung bei 80% der Patienten, teils in milder Form, teils als RPGN. Im Serum treten cANCA auf, im Nierengewebe aber nur ganz selten die typischen Granulome, die man in der Lunge findet (▶ Kap. 8).
- **Mikroskopische Polyangiitis nodosa:** Variante der Polyarteriitis nodosa, die im Gegensatz zu dieser die kleinsten Gefäße (Arteriolen, Kapillaren, Venülen) befällt und bei 80% der Patienten mit einer RPGN durch cANCA einhergeht.
- **Churg-Strauss-Syndrom:** Allergische mit Asthma und Eosinophilie assoziierte Angiitis und Granulomatose, die relativ selten zu renalen Manifestationen führt. Die Hälfte der Patienten hat zirkulierende pANCA. Die Glomerulonephritis ist weniger schwer als bei der Wegener-Granulomatose und führt selten zum terminalen Nierenversagen.

Therapie. Bei der pauci-immunen Glomerulonephritis sind Glukokortikoide außerordentlich wirksam. Nach 3 Behandlungstagen mit Prednisolon intravenös (1 mg/kg/Tag) wird auf orale Gabe in absteigender Dosierung umgestellt. Zusätzlich erhalten die Patienten Cyclophosphamid (p.o. oder in Abständen i.v.). In schweren Fällen ist auch die Plasmapherese indiziert. Im Endstadium haben Nierenersatztherapie und Transplantation gute Ergebnisse.

Chronische Glomerulonephritis

Alle Glomerulonephritiden können ein chronisches Stadium erreichen und erst in diesem klinisch auffällig werden. Nicht selten geschieht das bei Routineuntersuchungen der Nierenfunktion. Die Nierenbiopsie ergibt variable Kombinationen von proliferativen, membranösen und sklerotischen Veränderungen. Oft hat eine renale Hypertonie zur Arterio- und Arteriolosklerose geführt. Tubulointerstitielle Entzündungen und Narben können zusätzlich vorhanden sein. Hypertonie und Hyperfiltration erhaltener gebliebener Nephrone beschleunigen den Übergang in das terminale Nierenversagen.

Therapie. Die Progredienz lässt sich durch konsequente Blutdrucksenkung (Zielwert 130/80 mmHg) und die Gabe von ACE-Hemmern bzw. AT1-Rezeptor-Blockern eindeutig verlangsamen. Diuretika werden gegen Ödeme und zur Blutdrucksenkung benötigt. Diätetisch sind Proteine etwas zu beschränken. Im Finalstadium kommen Dialysebehandlung oder Transplantation in Betracht.

Hereditäre Glomerulopathien

Alport-Syndrom

Definition. Hereditäre Erkrankung mit Defekten an den Genen für die α-Ketten des Kollagen Typ IV, das Basalmembranen bildet.

Häufigkeit. In der allgemeinen Bevölkerung 1:5000–10.000.

Klassifikation. Beim Alport-Syndrom (AS) sind 4 Formen zu unterscheiden:

- **klassisches AS:** Erbgang X-chromosomal-dominant mit Hämaturie, progredienter Nierenschädigung, Innenohrschwerhörigkeit (hohe Frequenzen) und Linsenfehlbildung (vorder Lentikonus)
- **Subtyp vom Typ 1:** X-chromosomal-dominant, zusätzlich diffuse Leiomyomatose
- **autosomal-rezessives AS:** Nierenerkrankung ohne Schwerhörigkeit und Lentikonus
- **autosomal-dominantes AS:** Nierenerkrankung ohne Schwerhörigkeit und Lentikonus.

Hauptmanifestation ist die Nierenerkrankung, die langsam zum Endstadium der Nierenerkrankung fortschreitet.

Klinik. Kardinalsymptom ist eine Mikrohämaturie von Geburt an bei allen gentragenden Männern und 80% der gentragenden Frauen. Im Kindesalter kommt es häufiger zu Makrohämaturien, besonders nach Infektionen und körperlichen Anstrengungen. Eine Proteinurie ist nicht immer vorhanden. Bakteriurie und Harnwegsinfekte gehören nicht zum Krankheitsbild. Dagegen kommt es zu einer progredienten Niereninsuffizienz, die beim juvenilen Typ in der Adoleszenz, bei Männern sonst um das 40. Lebensjahr das Terminalstadium erreicht. Frauen werden nur selten urämisch. Die Innenohrschwerhörigkeit ist ebenfalls progredient, im Anfang lässt sie sich oft nur audiometrisch erfassen.

Diagnostik. Ergibt sich aus der Familienanamnese, dem Zusammentreffen von Nierenfunktionsstörung und Schwerhörigkeit und aus der Nierenbiopsie ohne Immunpräzipitate. Lichtmikroskopisch mesangiale Zellvermehrung, fokale und segmentale Glomerulosklerose, tubulointerstitielle Fibrose, Atrophie und Schaumzellen. Elektronenmikroskopisch Verdickung, Fragmentation und Lamellenbildung in der Lamina densa der Glomerulusmembran.

Therapie. Nierenersatztherapie oder Transplantation im Endstadium. Gegen das Transplantat können sich Basalmembranantikörper entwickeln, da das normale Kollagen Typ IV beim Empfänger als Fremdantigen wirkt.

Morbus Fabry (Angiokeratoma corporis diffusum)

Definition. X-chromosomale Erkrankung des Sphingolipidstoffwechsels mit Speicherung von Ceramidtrihexosid in vielen Geweben und in den Nieren.

Pathogenese. Der genetische Defekt besteht im Mangel an Ceramidtrihexosidase, einer spezifischen α-Galaktosidase. Er manifestiert sich in abgeschwächter Form auch bei den hemizygoten weiblichen Individuen.

Häufigkeit. Die Erkrankungshäufigkeit in der allgemeinen Bevölkerung beträgt etwa 1:40.000.

Klinik. Die nur bei männlichen Kranken voll ausgebildeten klinischen Erscheinungen bestehen in miliaren dunkelroten und grau-schwarzen Flecken an der unteren Körperhälfte, Fieberschüben mit heftigen Gelenk- und Gliederschmerzen, vorzeitiger Koronarinsuffizienz und ischämischen zerebralen Insulten, sowie Hämaturie und leichter Albuminurie als Vorboten einer chronisch progredienten Niereninsuffizienz. Dialysebedürftigkeit wird im 5. Lebensjahrzehnt erreicht. Bei Frauen fehlen die Hautveränderungen. Die Nierenbiopsie ergibt typische konzentrische Ablagerungen in den Epithelzellen der Glomeruli. Auch die Endothelzellen der Nierenarteriolen und Kapillaren sind betroffen, so dass es zu ischämischen Läsionen kommt. Der Enzymmangel kann im Serum und Urin nachgewiesen werden.

Therapie. Der Verlauf kann neuerdings durch Behandlung mit rekombinanter α-Galaktosidase A signifikant verlangsamt werden. Nierentransplantate sind vom Rückfall der Speicherkrankheit bedroht können aber durch Enzymsubstitution wohl geschützt werden.

Benigne familiäre Hämaturie

Autosomal dominant erbliche Anomalie mit abnorm dünner glomerulärer Basalmembran, die zu chronischer Hämaturie führt (Abb. 3.22). Abweichend vom Alport-Syndrom besteht keine Schwerhörigkeit. Es entwickelt sich auch keine Niereninsuffizienz. Bei bekannter familiärer Belastung erübrigt sich eine aufwendige Diagnostik. Die Prognose ist gut.

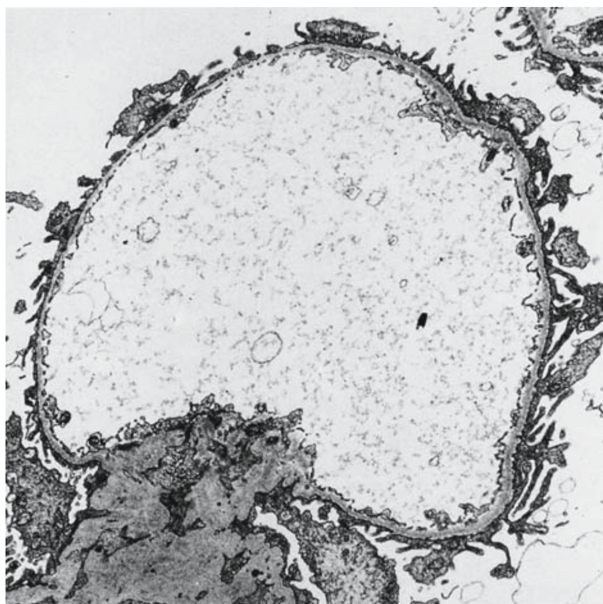


Abb. 3.22. Basalmembranglomerulopathie. Elektronenmikroskopisches Bild einer glomerulären Kapillare mit deutlich verschmälerter Basalmembran (aus W. Remmele: Pathologie. Bd. 5, Springer. Berlin 1997)

Glomeruläre Schädigungen durch Pharmaka

Minimal Change Disease mit Proteinurie: Nichtsteroidale Antiphlogistika, Rifampicin, Ampicillin.

Membranöse Nephropathie mit Proteinurie: Penicillamin, Gold, Quecksilber, Trimethadon, Captopril und Chlormethiazol.

Fokale segmentale Glomerulosklerose: Heroin.

Nekrotisierende Glomerulonephritis (pauci-immun): Ciprofloxacin, Hydralazin.

Proliferative Glomerulonephritis mit Vaskulitis: Allopurinol, Penicillin, Sulfonamide, Thiazide, intravenöse Amphetamine.

Rasch progrediente Glomerulonephritis: Rifampicin, Warfarin, Carbimazol, Amoxicillin, Penicillamin.

Therapie. In der Regel bilden sich die renalen Veränderungen nach Absetzen der Mittel zurück.

3

3.7 Tubulointerstitielle Nierenerkrankungen

Tubulointerstitielle Nierenerkrankungen

Nephropathien durch exogene Toxine (Pharmaka, Blei u.a.)
Nephropathien durch metabolische Toxine
- Uratnephropathie
- Hyperkalzämische Nephropathie

Neoplasmatische Nephropathien
Hereditäre tubuläre Erkrankungen
- Zystennieren
- Markzystenerkrankung
- Markschwammniere
- Einfache Nierenzysten
- Hereditäre tubuläre Defekte

3.7.1 Allgemeines

Definition. Als tubulointerstitielle Nephropathien bezeichnet man eine ätiologisch und pathogenetisch heterogene Gruppe von Nierenerkrankungen, die im Gegensatz zu den Glomerulopathien primär die Tubuli und das Interstitium beider Nieren befallen.

Pathophysiologie.
Direkte tubuläre Schädigung: Betrifft meistens die proximalen Tubuli (begünstigt durch starke Anreicherung toxischer Substanzen) und führt häufig zum akuten Nierenversagen.

Interstitielle Entzündung: Die akute Form ist durch interstitielles Ödem, granulozytäre Infiltrate und herdförmige Tubulusnekrosen gekennzeichnet. Sie hat oft ein akutes Nierenversagen zur Folge. Bei der chronischen Form entwickeln sich mononukleäre Infiltrate und eine interstitielle Fibrose mit Atrophie und Dilatation der Tubuli.

Dysfunktionen des proximalen Nephrons: Selektive Störungen der Rückresorption, die zur Hypokaliämie, Aminoazidurie, Glukosurie, Phosphaturie, Urikosurie oder Bikarbonaturie (= proximale renale tubuläre Azidose) führen. In Kombination ergeben diese Defekte das Fanconi-Syndrom. In schweren Fällen Störung der Natriumrückresorption mit Salzmangelerscheinungen.

Dysfunktion des distalen Nephrons: Störung der H^+-Sekretion (distale renale tubuläre Azidose) der K^+-Sekretion (Hyperkaliämie) und der Na^+-Rückresorption (Salzverlust) sowie Herabsetzung der Konzentrationsfähigkeit.

Dysfunktion der Medulla: Polyurie infolge Herabsetzung der Konzentrationsfähigkeit (Schädigung der Henle-Schleife, Vasa recta, Sammelrohre und Papillen).

3.7.2 Nephropathien durch exogene Toxine

Nephropathien durch Pharmaka

Akutes Nierenversagen

Ursachen des akuten Nierenversagens sind:
- **direkte Tubulusschädigung:** Aminoglykoside, Röntgenkontrastmittel, Cisplatin, Methoxyflurane, Amphotericin B, Cephaloridine, Streptozocin, Tacrolimus, Carbamazepin, Mithramycin, Quinolone, Foscarnet, Pentamidin, intravenöses Gammaglobulin, Ifosfamid
- **Rhabdomyolyse:** Lovastatin, Ethanol, Barbiturate, Diazepam
- **schwere Hämolyse:** Chinin, Chinidin, Sulfonamide, Hydralazin, Nitrofurantoin, Mephenytoin
- **akute immun-induzierte interstitielle Nephritis:** Penicilline, Rifampin, Sulfonamide, Thiazide, Cimetidin, Phenytoin, Allopurinol, Cephalosporine, Cytosine, Arabinoside, Furosemid, Interferon, Ciprofloxazin, NSAID
- **postrenale Schädigung aufgrund von:**
  - **tubulärer Obstruktion mit Präzipitaten:** Acyclovir, Methotrexat, Sulfonamide
  - **Uretherobstruktion infolge retroperitonaler Fibrose:** Methysergid, Hydralazin, Methyldopa, Pindolol, Atenolol, Ergotamin, Dihydroergotamin.

Chronische Niereninsuffizienz

Analgetika-Nephropathie: Lang dauernder Gebrauch von NSAID (nonsteroidal antiinflammatory drugs), Paracetamol und Aspirin, besonders in Kombination, kann zu chronischer interstitieller Entzündung, Papillennekrose und chronischer Niereninsuffizienz führen (Abb. 3.23). Die meisten Patienten haben über Jahre 2–3 kg dieser Mittel eingenommen. Die größte Gefahr

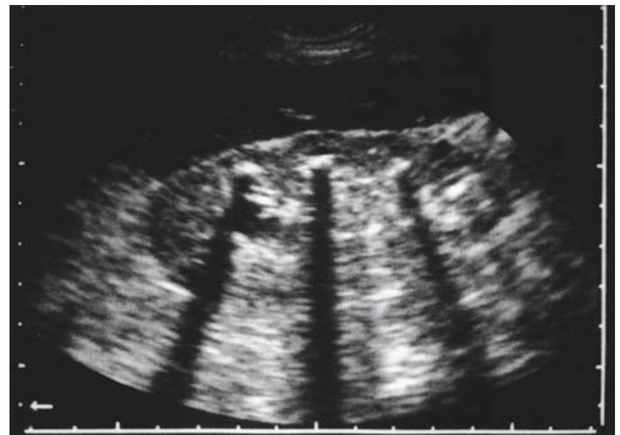


Abb. 3.23. Analgetikanephropathie bei 62-jähriger Patientin mit chronischer Niereninsuffizienz. Im sonographischen Bild Parenchymverschmälerung und drei verkalkte Papillennekrosen mit langen Schallschatten (aus Zöllner: Innere Medizin. Springer, Berlin 1991)

ging vom Phenacetin aus, das inzwischen nicht mehr als Analgetikum Verwendung findet. Die primäre Schädigung erfolgt in der Medulla mit fleckförmigen Nekrosen der Henle-Schleifen und des Interstitiums. Tubuläre Atrophie und Fibrose des Interstitiums sind die Folge. Durch Hemmung der vasodilatorischen Prostaglandine kommt es zu Papillennekrosen. Zur Gewebeschädigung trägt die Lipidperoxidation durch reaktive Drogenmetaboliten bei.

Die meisten Patienten sind Frauen mittleren Altes mit diversen Schmerzzuständen. Im Verlauf nimmt die Nierengröße in 50–65% der Fälle deutlich ab. Der Urinbefund kann normal sein, doch sind sterile Pyurie und leichte Proteinurie nicht selten. Das Konzentrationsvermögen nimmt ab. Schließlich kommt es zur Azotämie.

Lithium-Nephropathie: Jahrelange, relativ hoch dosierte Behandlung bei manisch-depressiven Kranken kann zur interstitiellen Fibrose und zum renalen Diabetes insipidus führen. Die ADH-Sensivität der Sammelrohre wird herabgesetzt.

Blei-Nephropathie

Pathogenese. Akute und chronische Bleiintoxikationen schädigen den proximalen Tubulus. Die Bleianreicherung in den Tubuluszellen führt zur Zelldegeneration, Mitochondrienschwellung und zu eosinophilen Einschlusskörpern in den Zellkernen. Nach einem reversiblen Stadium kommt es zur Tubulusatrophie, ergänzt durch ischämische Glomerulusläsionen und Fibrosierung der Adventitia kleiner Nierenarteriolen. Beide Nieren können atrophieren.

Klinik. Im **akuten Stadium** resultiert eine Dysfunktion des proximalen Nephrons (Glukosurie, Aminoazidurie, Hyperphosphaturie, Hyperkalziurie), im **chronischen Verlauf** eine zunehmende Azotämie mit ausgeprägter Hyperurikämie (infolge abnorm gesteigerter Uratrückresorption) und klinischen Gichtmanifestationen, die bei anderen Ursachen der Niereninsuffizienz ungewöhnlich sind. Hinzu kommt oft eine renale Hypertonie. Bei einer chronischen Niereninsuffizienz mit Gicht, Hypertonie und Nierenatrophie sollte daher immer an eine Bleiintoxikation gedacht werden.

Weitere klinische Symptome der Bleiintoxikation sind Anorexie, Obstipation, rezidivierende Leibkoliken, Radialislähmung, Enzephalopathie und eine mikrozytäre hypochrome Anämie. Zur Diagnose führt die Bleibestimmung im Blut und Urin, vor allem die vermehrte Bleiausscheidung nach EDTA-Infusion, die auch Bleidepots (Skelettsystem) erfasst. Die Erythrozyten zeigen eine basophile Tüpfelung. δ-Aminolaevulinsäure und Koproporphyrin III werden im Urin vermehrt ausgeschieden.

Therapie. Die Behandlung erfolgt zunächst mit dem Chelatbildner EDTA (parenteral), anschließend mit Penicillamin per os.

Weitere toxische Nephropathien

Quecksilber

Bei **akuter Vergiftung** (zweiwertiges anorganisches Hg, besonders als Sublimat $HgCl_2$) kommt es durch massive proximale Tubulusnekrose zum anurischen Nierenversagen, während **chronische Vergiftungen** die Glomeruli schädigen (Proteinurie, sekundäre Immunreaktionen).

Arsen

Zum akuten Nierenversagen führt die Vergiftung mit arsenhaltigen Insektiziden. Arsen bewirkt eine akute proximale Tubulusnekrose und eine starke Hämolyse.

Cadmium

Es wird lange im Organismus gespeichert (Halbwertszeit 10–30 Jahre) und schädigt bei chronischer Intoxikation (in Fabriken zur Batterieherstellung und der Metallverarbeitung oder durch Verzehr mit Abwasser verseuchter Meerestiere) die proximalen Tubuli (intrazelluläre Speicherung mit Proteinurie, Kalziurie, Phosphaturie, Glukosurie und Aminoazidurie). Sekundär kann eine auf Entkalkung beruhende Osteodystrophie entstehen. In schweren Fällen resultiert auch eine Schädigung der Glomeruli.

Tetrachlorkohlenstoff und Tetrachlorethylen

Haben kombinierte nephrotoxische und hepatotoxische Effekte, die von aktiven Metaboliten beider Substanzen ausgehen. Es kommt zum akuten Nierenversagen durch Nekrose der proximalen Tubuli und zur zentroazinären Leberzellnekrose. Ersteres ist unter Dialysetherapie reversibel, doch können die Patienten am Leberkoma sterben.

3.7.3 Nephropathien durch metabolische Toxine

Uratnephropathie

Akute Form

Pathogenese. Rasch progrediente Niereninsuffizienz mit Oligurie und Azotämie durch Präzipitation von Harnsäure in den distalen Tubuli und Sammelrohren, die zur intrarenalen Obstruktion führt. Der niedrige pH-Wert in diesem Nephronabschnitt trägt wesentlich zur Ausfällung der Harnsäure bei.

Vorkommen. Bei Patienten mit schwerer Hyperurikämie und Urikosurie infolge massiven Gewebezerfalls (Zytostatika- oder Strahlenbehandlung von Lymphomen oder myeloproliferativen Erkrankungen, Status epilepticus, Hitzschlag, spontane Nekrose solider Tumoren). Dabei werden aus zerstörten Zellkernen purinhaltige Nukleinsäuren in großer Menge freigesetzt.

Therapie. Intravenöse Hydratisierung und Diuresesteigerung mit Furosemid. In schweren Fällen Infusion von rekombinanter Uratkinase (Rasburicase), mit der die Harnsäurekonzentration binnen 4 Stunden um 90% gesenkt werden kann. Ansonsten Alkali-

sierung des Harns durch Bikarbonatinfusionen. Bei Bedarf intermittierende Dialysebehandlung. Hemmung der Harnsäuresynthese durch Allopurinol (letzteres möglichst schon prophylaktisch).

Chronische Uratnephropathie (Gichtniere)

Pathogenese. Langsam progrediente tubulointerstitielle Nierenerkrankung bei persistierender nichtexzessiver Hyperurikämie mit Ablagerung von Monouratkristallen im Interstitium des distalen Nephron, vor allem im Bereich der Papillen. Induziert durch die Niederschläge kommt es zu einer entzündlichen Reaktion mit lymphozytären Infiltraten und Fremdkörperriesenzellen, die in Fibrose übergehen können. Assoziiert damit sind degenerative Veränderungen der Blutgefäße (Intima- und Mediahyalinisierung), wahrscheinlich als Folge der oft gleichzeitig bestehenden Hypertonie und Hyperlipidämie. In 25% der Fälle entsteht als Komplikation eine bakterielle Pyelonephritis.

Klinik. Frühsymptome sind eine leichte Proteinurie und Pyurie sowie ein herabgesetztes Konzentrationsvermögen. Im Verlauf entwickelt sich eine zunehmende Azotämie, die unter der heutigen Therapie seltener als früher bis zur Urämie fortschreitet.

Therapie. Beseitigung der Hyperurikämie mit Allopurinol. Trinkmengen sollte 2–3 Liter pro Tag betragen. Alkalisierung des Harns auf pH > 7. Optimale Blutdruckeinstellung. Bei terminaler renaler Insuffizienz Nierenersatztherapie.

Hyperkalzämische Nephropathie

Akute Hyperkalzämie

Klinik. Bei hyperkalzämischen Krisen (Serumcalcium >7,5 mval/l) kommt es neben den Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Muskelschwäche, Hypertonie, Lethargie, Tachykardie und Fieber zu einer rasch fortschreitenden Niereninsuffizienz, der folgende (potenziell reversible) Effekte der Hyperkalzämie zugrunde liegen: renale Vasokonstriktion mit Abfall der glomerulären Filtrationsrate, Natriurese durch Hemmung der Na^+-Rückresorption im proximalen Tubulus, Herabsetzung der Konzentrationsfähigkeit durch Hemmung der Cl^--Rückresorption im aufsteigenden Schenkel der Henle-Schleife und der ADH-Wirkung auf die Sammelrohre. Trotz der damit verbundenen Dehydratation kann der Urin hypoton sein. Im Verlauf ist zusätzlich mit obstruierenden intratubulären Calciumniederschlägen zu rechnen.

Vorkommen. Bei metastasierenden Tumoren, seltener bei primärem Hyperparathyreoidismus.

Chronische Hyperkalzämie

Pathogenese. Die Schädigung der Nieren beginnt mit intratubulären und intrazellulären Kalkablagerungen, besonders in den Basalmembranen und Mitochondrien, später auch im Interstitium der Henle-Schleifen und Sammelrohre, wo die Calciumkonzentration am höchsten ist. Im Verlauf werden auch der proximale und distale Tubulus in die Kalzifizierung einbezogen. Nekrotisierende Epithelzellen verstopfen das Tubuluslumen. Im Interstitium entwickelt sich eine Entzündung mit Fibrosierung und zunehmender Kalzifizierung. Sekundäre Hypertonie, Harnsteine und Pyelonephritis können als Komplikationen hinzukommen.

Ursachen. Häufigste Ursache der hyperkalzämischen Nephropathie ist der primäre Hyperparathyreoidismus, gefolgt von Knochenmetastasen verschiedener Tumoren, Myelom, Sarkoidose, Vitamin D-Intoxikation und schwerem sekundärem Hyperparathyreoidismus. Eine Nephrokalzinose kommt auch bei der distalen renalen tubulären Azidose und beim Milch-Alkali-Syndrom vor.

Klinik. Klinisch besteht eine starke Einschränkung des Konzentrationsvermögens der Nieren mit Polyurie und Polydypsie bei relativ geringer Azotämie. Der Urin enthält wenig Eiweiß und zelluläre Bestandteile. Gelegentlich werden Salzmangelsyndrom und tubuläre Azidose (Typ I) beobachtet. Sehr häufig ist eine sekundäre Hypertonie.

Diagnostik. Die Nephrokalzinose ist im Röntgenbild (Leeraufnahme) leicht zu erkennen.

Therapie. Nach Beseitigung der Hyperkalzämie tritt meistens eine Besserung der Funktionsstörungen ein.

3.7.4 Neoplasmatische Nephropathien

Myelomniere und L-Ketten-Nephropathie

Beim **Myelom,** der unlimitierten neoplastischen Plasmazellenproliferation, kommt es in über 50% der Fälle zu Nierenläsionen und in etwa 25% der Fälle zur terminalen Niereninsuffizienz. **Hauptursache** der Nierenschädigung sind **überschüssig gebildete monoklonale L-Ketten,** die glomerulär filtriert und in die Tubuluszellen rückresorbiert werden, wo sie toxische Wirkungen entfalten können. Der Grad der Nephrotoxizität hängt von der speziellen Struktur der L-Ketten ab und ist beim λ-Typ ausgeprägter als beim κ-Typ. Manche L-Ketten sind für die Tubuli auch in hoher Konzentration unschädlich. Toxische L-Ketten führen zur progredienten Tubulusatrophie mit einer Ansammlung mehrkerniger Riesenzellen in der Tubuluswand und im Interstitium. Die **funktionellen Auswirkungen** sind **Störungen der Konzentrationsfähigkeit und Säureausscheidung** sowie spezifische **Defekte der tubulären Rückresorption mit Glukosurie, Phosphaturie, Kaliurie und Aminoazidurie** (Fanconi-Syndrom des Erwachsenen). Schließlich tritt eine progrediente Azotämie auf. Weitere Nierenläsionen bewirken die mit dem Bence-Jones-Protein identischen L-Ketten durch ihre Präzipitation zu Eiweißzylindern im Tubuluslumen. Hinzu kommt in manchen Fällen die Bildung von primärem Amyloid aus L-Ketten mit glomerulärer

Schädigung und unselektiver großer Proteinurie (▶ oben), während sonst überwiegend Albumin und L-Ketten im Harn ausgeschieden werden. Nierenschädigungen auf indirektem Wege entstehen beim Myelom durch Hyperkalzämie, Nephrokalzinose und Hyperurikämie. Die erhöhte Infektanfälligkeit der Kranken führt nicht selten zur sekundären Pyelonephritis. In fortgeschrittenen Stadien kann die Nierenfunktion durch diffuse Infiltrate aus Plasmazellen beeinträchtigt sein.

Den **monoklonalen Gammopathien** unbestimmter Signifikanz liegt eine **limitierte neoplastische Plasmazellenproliferation** ohne Knochendestruktionen zugrunde. Sie können über viele Jahre stabil bleiben, gehen dann aber nicht selten in ein Myelom über. Schon vorher kann die Produktion toxischer L-Ketten zu tubulären Schädigungen führen, die denen beim voll ausgeprägten Myelom entsprechen. Manche L-Ketten bilden Amyloid, das im Mesangium abgelagert wird und ein nephrotische Syndrom hervorruft.

Nephropathien bei Lymphomen und Leukämien

Lymphome gehen in etwa der Hälfte der Fälle mit multiplen fokalen oder diffusen Tumorzellinfiltraten im Nierenparenchym einher. Die Nieren können dadurch deutlich vergrößert sein. Niereninsuffizienz und Urämie resultieren jedoch relativ selten.

Leukämische Infiltrationen der Nieren werden autoptisch in mehr als 50% der Fälle bei den verschiedenen Leukämietypen gefunden. Bei monozytären Leukämien kann es durch tubuläre Defekte zu starken Kalium- und Magnesiumverlusten kommen. Sekundären Schädigungen sind die Nieren bei Leukämien durch Hyperurikämie, Hyperkalzämie und nephrotoxische Chemotherapeutika ausgesetzt. Auch eine interstitielle Nephritis durch Strahlenschädigung kommt vor.

3.7.5 Hereditäre tubuläre Erkrankungen

Zystennieren (Polyzystische Nierenkrankheit)

Häufigkeit. Mit einem Fall auf 500–1000 Lebendgeburten sind die Zystennieren zahlenmäßig bedeutsam. Ihre Häufigkeit unter den Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz beträgt 10–12%.

Ätiologie und Pathogenese. Der Erwachsenentyp der polyzystischen Nierenkrankheit wird autosomal dominant, der seltene, hier nicht zu behandelnde frühkindliche Typ autosomal rezessiv vererbt. Der genetische Defekt ist am kurzen Arm des 16. Chromosoms lokalisiert. Die Zystenbildung erfolgt in allen Nephronabschnitten, symmetrisch in beiden Nieren, und verläuft von Geburt an progredient. Dabei nimmt das Nierenvolumen oft um ein Mehrfaches zu. An der voll ausgebildeten Zystenniere schwankt der Zystendurchmesser zwischen 1 Millimeter und mehr als 5 Zentimetern (◘ Abb. 3.26). Unter dem Druck der Zysten nimmt das normale Nierengewebe kontinuierlich ab. Einblutungen in die Zysten, Zystenperforationen und Infektionen, sowie sekundäre Steinbildung kommen vor. Das Stadium der terminalen Niereninsuffizienz wird meistens im 5. oder 6. Lebensjahrzehnt erreicht. Bis zum 80. Lebensjahr ist die Expressivität der Erbanlage 100%ig. Als assoziierte Fehlbildungen werden Leberzysten(30–50%), Pankreaszysten (10%), Milzzysten (5%) und intrakraniale Aneurysmen (6–10%) beobachtet (◘ Abb. 3.24).



◘ **Abb. 3.24.** Polyzystische Nierenkrankheit. 58-jährige Frau mit massiver Zystenbildung in beiden Nieren und in der Leber (Sammlung S. Schneider, ATOS-Klinik Heidelberg)

Klinik. Symptome können bis zum Stadium der Niereninsuffizienz ausbleiben. Völlegefühl im Abdomen und Flankenschmerz bei starker Nierenvergrößerung und Uretherverschluss durch Konkremente oder Koagula. In 50–80% der Fälle sekundäre Hypertonie. Geringe Proteinurie und intermittierende Hämaturie als erster Hinweis auf eine Nierenerkrankung in 25–50% der Fälle. Erhöhte Anfälligkeit der Nieren gegen aszendierende und hämatogene Infektionen. Die Hälfte der Patienten mit normalem Serumkreatinin ist nach 5 Jahren azotämisch. Bis zur Dialysebedürftigkeit vergehen 8–13 Jahre nachdem die Diagnose gestellt wurde. Eine renale Anämie tritt ungewöhnlich spät oder gar nicht auf. Eine erhöhte Disposition zu Malignomen der Nieren besteht nicht.

Diagnostik. Etwa 60% der Patienten haben bei der ersten Untersuchung palpable Nieren. Sicherer Nachweis der Zysten im Oberbauchsonogramm, auch durch intravenöse Pyelographie mit Tomographie. Wenn das Sonogramm bis zum 20. Lebensjahr unauffällig bleibt, scheidet die Diagnose Zystennieren mit hoher Wahrscheinlichkeit aus. Zur Diagnose tragen familiäre Belastung sowie der Zystennachweis in anderen Organen bei.

Therapie und Verlauf. Die Progredienz ist durch keine Maßnahmen aufzuhalten, die Behandlung daher symptomatisch. Dialyse oder Transplantation im Endstadium der Niereninsuffizienz. Häufige Todesursachen sind Sepsis und zerebrale Blutungen.

Markzystenerkrankung (Nephronophthisis)

Pathogenese. Genetisch heterogene, sehr seltene Erkrankung mit übereinstimmenden morphologischen Nierenveränderungen. Die rezessiv erbliche Variante führt vor dem 20. Lebensjahr zur Niereninsuffizienz, die dominante erst bei Erwachsenen. Etwa 20% der Fälle treten sporadisch auf.

Klinik. Im Gegensatz zu den Zystennieren sind die Nieren durch Atrophie (»Phthise«) verkleinert. Sie weisen an der Rinden-Markgrenze Zysten von 1–5 mm Durchmesser auf. Die meisten Glomeruli sind ganz oder teilweise hyalinisiert. Die kortikalen Tubuli haben ein atrophisches oder undifferenziertes Epithel.

Diagnostik. Die Diagnose ergibt sich aus der Familienanamnese und dem Nachweis der Nierenveränderungen durch Sonographie, i.v. Pyelographie, evtl. auch Computertomographie.

Therapie. Das Endstadium erfordert Dialysebehandlung oder Transplantation.

Markschwammniere

Pathogenese. Hereditäre Anomalie der Sammelrohre in den Markpyramiden und Papillen mit autosomal dominantem Erbgang, die meistens sporadisch auftritt und die Nieren segmental, diffus, unilateral und bilateral befallen kann. Man beobachtet sie in 0,5% aller Pyelogramme. Die terminalen Sammelrohre der betroffenen Nephrone sind erheblich erweitert, nahe der Papillenspitze bis zu zystischen Dimensionen und enthalten häufig Calciumoxalatkonkremente in großer Zahl. Die Nieren bekommen dadurch ein schwammiges Aussehen, behalten aber ihre normale Form, während die Größe etwas zunehmen kann. Intrarenale Obstruktionen führen zu sekundären Parenchymveränderungen, doch kommt es nicht zur Niereninsuffizienz.

Klinik. Die Markschwammniere bleibt oft lange symptomlos. Klinische Manifestationen treten entweder schon im Adoleszentenalter oder erst nach dem 4. Lebensjahrzehnt auf. Am häufigsten sind rezidivierende Nierenkoliken (60%), gefolgt von Harnwegsinfektionen (35%) und Hämaturien (30%).

Diagnostik. Die Diagnose wird durch die Röntgenuntersuchung gestellt. Oft zeigt die Nativaufnahme multiple bilaterale Verkalkungen im Papillenbereich. Bei der i.v. Pyelographie füllen sich als erstes Hohlräume in den Papillen und dann die Nierenbeckenkelche.

Therapie und Verlauf. Die Behandlung erfolgt symptomatisch, bei Hyperkalziurie mit Thiaziden. Dehydratation ist zu vermeiden. In der Regel ist die Lebenserwartung der Patienten nicht eingeschränkt.

Einfache Nierenzysten

Pathogenese. Eine oder mehrere Nierenzysten kommen mit zunehmendem Alter häufig vor, jenseits des 50. Lebensjahres fast bei jedem zweiten Untersuchten. Man hält sie für eine erworbene Anomalie, die sich vermutlich aus Divertikeln der distalen Tubuli und Sammelrohre entwickelt. Aus Autopsiestatistiken schon bekannt, wurde die große Häufigkeit der Nierenzysten dem Kliniker erst seit der routinemäßigen Anwendung der Oberbauchsonographie vor Augen geführt. Die Zysten enthalten ein Ultrafiltrat des Plasmas ohne mit den Harnkanälchen zu kommunizieren. Die Zysten können dünn- oder dickwandig sein, manche sind von Trabekeln durchzogen oder multilokulär. Verkalkungen der Zystenwand kommen vor. Die maligne Entartung ist selten. Einfache Zysten sind am häufigsten in der Rinde lokalisiert und verursachen eine Vorwölbung der Nierenkapsel, können aber auch in tieferen Rindenzonen und im Mark liegen, ohne die Nierenoberfläche zu verändern. Von diesen Parenchymzysten, sind die parapelvinen oder Sinuszysten zu unterscheiden, die sich sonographisch vom Parenchym abgrenzen lassen und zum Nierenbecken hin vorwölben. Bei den Kelchzysten handelt es sich um kongenitale Kelchdivertikel.

So lange man die vorhandenen Zysten zählen kann, liegt keine polyzystische Nierenkrankheit vor. Bei den Nierenzysten fehlen auch familiäre Belastung und Niereninsuffizienz.

Diagnostik. Eine sichere Diagnose gelingt mit der Sonographie in 95% der Fälle. Zur Abgrenzung gegen Nierentumoren, die wichtig ist, dienen die folgenden **sonographischen Kriterien:**
- runde oder ovaläre Gebilde mit echofreiem Binnenraum
- scharfe Begrenzung
- dorsale Schallverstärkung
- Kompressionseffekt auf Nachbarorgane.

Hereditäre tubuläre Defekte

Renale tubuläre Azidosen

Siehe unter Störungen des Säure-Basen-Haushalts (▶ Kap. 3.3).

Defekte des Phosphat- und Calciumtransports

Vitamin-D-resistente Rachitis: X-chromosomal dominanter erblicher Defekt des proximalen Tubulus mit einer selektiven Störung der Phosphatrückresorption im Bereich des Bürstensaumes. Zugleich ist die Bildung von $1{,}25(OH)_2D_3$ in den Tubuluszellen dem Grad der Hypophosphatämie nicht adäquat. Die Hypophosphatämie hemmt die Aktivität der Osteoblasten, der relative Mangel an $1{,}25(OH)_2D_3$ die Verkalkung des Osteoids. Das Serumcalcium ist normal oder leicht erniedrigt. Folglich besteht kein oder nur ein leichter sekundärer Hyperparathyreoidismus. Klinisch fehlen dementsprechend die Muskelschwäche und Tetanie der Vitamin-D-Mangel-Rachitis. Männliche Merkmalsträger erkranken schwerer als weibliche.

Die **Manifestation** erfolgt überwiegend bei Kleinkindern nach dem 1. Lebensjahr (Zurückbleiben des Längenwachstums an den Beinen, Zahnanomalien, Schädeldeformierungen, geringer Befall von Wirbelsäule, Armen, Rippen und Becken). Bei der Manifestation im Erwachsenenalter (meistens sporadische Fälle) entsteht eine Osteomalazie; hier fehlen die Stigmata einer im Kindesalter durchgemachten Rachitis. Die Behandlung erfolgt mit oraler Phosphatzufuhr, ergänzt durch $1{,}25(OH)_2D_3$, das zur Vermeidung einer Hyerkalzämie sorgfältig dosiert werden muss.

Vitamin-D-abhängige Rachitis Typ I: Autosomal-rezessiv erblicher Defekt der 1α-Hydroxylase in den proximalen Tubuluszellen, die $25\text{-}(OH)D_3$ in das wirksame $1{,}25(OH)_2D_3$ überführt. Das Krankheitsbild gleicht dem des exogenen Vitamin-D_3-Mangels. Es beginnt im 2. Lebensjahr und ist durch Hypophosphatämie, Hypokalzämie und sekundären Hyperparathyreoidismus gekennzeichnet. Die Behandlung muss mit $1{,}25(OH)_2D_3$ erfolgen und ist ausgezeichnet wirksam.

Vitamin D-abhängige Rachitis Typ II: Autosomal-rezessiv erblicher, sehr seltener Defekt der die Rezeptoren des $1{,}25(OH)_2D_3$ betrifft. Im Gegensatz zum Typ I ist der Serumspiegel des $1{,}25(OH)_2D_3$ erhöht. Klinisch besteht bei sonst ähnlichem Krankheitsbild oft noch eine Alopezie. Eine erfolgreiche Behandlung ist mit sehr hohen Dosen von Dihydroxyvitamin-D_3, kombiniert mit Mineralersatz möglich.

Defekte des Aminosäurentransports

Hartnup-Syndrom: Defekt des Carrier-Systems für Monoamino-Monocarboxyl-Aminosäuren (Methionin, Tryptophan, Histidin) im Bürstensaum des proximalen Tubulus und des Dünndarms mit autosomal-rezessivem Erbgang. In Form von Oligopetiden können diese Aminosäuren resorbiert werden, so dass nur bei Eiweißmangel oder starkem Eiweißverbrauch klinische Symptome auftreten. Sie entstehen durch Tryptophanmangel, der zu defizitärer Nikotinamidbildung mit pellagraähnlichen Hauterscheinungen, zerebellärer Ataxie, psychiatrischen Störungen und geistiger Retardierung führt. Im Harn werden alle Aminosäuren dieser Gruppe vermehrt ausgeschieden. Zufuhr von reichlich Eiweiß und Nikotinamid gleicht die Störung aus.

Cystinurie: Defekt des Carrier-Systems für Diamino-Aminosäuren (Cystin, Lysin, Arginin, Ornithin) mit autosomal-rezessivem Erbgang, teilweise auch mit autosomal-inkomplett rezessivem Erbgang. Er betrifft wie beim Hartnup-Syndrom den intestinalen und den renalen Bürstensaum. Die vermehrte Ausscheidung von Cystin in den Harn führt im 2. bis 3. Lebensjahrzehnt, manchmal schon bei Kindern, zur Cystinsteinbildung in den ableitenden Harnwegen (Nierenbecken, Urether, Harnblase) mit obstruktiver Uropathie und sekundären Infektionen und kann eine Niereninsuffizienz zur Folge haben. Therapeutisch wirksam sind große Trinkmengen (4 l/Tag) und rigorose Alkalisierung des Harns durch Bikarbonat und Azetazolamid.

Defekte des Hexosetransports

Renale Glukosurie: Autosomal-rezessiv erblicher Defekt, der isoliert die Glukoserückresorption im proximalen Tubulus betrifft, nicht dagegen die intestinale Glukoseresorption. Die Schwellenkonzentration des Blutzuckers, bei der die Harnzuckerausscheidung beginnt, ist herabgesetzt. Dabei kann das tubuläre Transportmaximum erniedrigt oder normal sein. **Diagnostische Kriterien:** Glukosurie ohne Hyperglykämie, normaler oraler Glukosetoleranztest. Die Harnzuckerausscheidung kann zwischen 0,5 und >100 g/Tag variieren und gelegentlich Polyurie und Polydypsie verursachen.

Glukose-Galaktose-Malabsorption: Autosomal-rezessiv erblicher Defekt der intestinalen Resorption von Glukose und Galaktose, der mit einer renalen Glukosurie bei normalen Plasmaglukosewerten einhergeht. Es handelt sich um ein anderes Transportsystem für Hexosen als bei der klassischen renalen Glukosurie. Die Zuckerausscheidung in den Harn ist weniger schwer, weil das Transportsystem der klassischen renalen Glukosurie funktioniert. Bei den betroffenen Säuglingen stehen wässrige Diarrhöen und Dehydratation im Vordergrund des klinischen Bildes. Sie sprechen auf kohlenhydratfreie Ernährung oder Substitution der Kohlenhydrate durch Fruktose an. Mit zunehmendem Alter bessern sich die Glukose- und Galaktosetoleranz spontan.

Nephrogener Diabetes insipidus

Pathogenese. Defekt des distalen Nephrons, der selektiv die Ansprechbarkeit auf ADH betrifft. Bei der X-chromosomal-rezessiven Form weisen die Männer ein total ADH-refraktäres distales Nephron auf, bei den heterozygoten Frauen ist die ADH-Wirkung nur abgeschwächt. Der Defekt betrifft wahrscheinlich die Indukion der cAMP-Bildung durch ADH und bewirkt bei den betroffenen Männern, dass die Harnosmolalität nicht über die des Plasmas steigt (300 mosmol/l). Heterozygote Frauen können den Harn bis 800 mosmol/l konzentrieren.

Klinik. Polyurie (>50 ml/kg KG), verursacht durch Polydipsie. Schlafstörungen infolge Nykturie (▶ Kap. 6).

Diagnostik. Die Diagnose ergibt sich aus dem Durstversuch unter Kontrolle der Harnosmolalität.

Therapie. Therapeutisch reicht bei leichteren Fällen die orale Hydratation aus. In schweren Fällen sind Salzbeschränkung und Thiaziddiuretika indiziert.

3.8 Ischämische Nephropathien

Ischämische Nephropathien

Akute ischämische Tubulusnekrose
- Prärenales akutes Nierenversagen

Vaskuläre ischämische Läsionen
- Nierenarterienverschluss
- Nierenvenenthrombose
- Benigne arterioläre Nephroangiosklerose
- Maligne arterioläre Nephroangiosklerose
- Renale Manifestation der Sklerodermie
- Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)

3.8.1 Akute ischämische Tubulusnekrose

Prärenales akutes Nierenversagen

Siehe ► Kap. 3.4.1.

3.8.2 Vaskuläre ischämische Läsionen

Nierenarterienverschluss

Ursachen. Lokale Thrombose (Atherosklerose, Trauma), Dissektion der Nierenarterie, Thromboembolie (Quellen: linkes Herz, Aorta, aus Beinvenen über offenes Foramen ovale), Atheroembolie (Cholesterinembolie aus Atheromen nach Ruptur durch Katheter oder spontan), chronische Nierenarterienstenose (► Kap. 1.5.5).

Klinik. Bei akuter Thrombose mit Infarkt Flankenschmerz, Fieber, Hämaturie, Leukozytose, Übelkeit, Erbrechen, Anstieg der GOT und LDH im Serum. Bei bilateraler Embolie Oligurie und Nierenversagen. Bei protrahiertem Verschluss progrediente Azotämie mit und ohne Hypertonie.

Diagnostik. Nachweis durch Farbduplexsonographie, MR-Angiographie oder Arteriographie.

Therapie. Operative Revaskularisierung, Ballondilatation mit Stentimplantation, Antikoagulation. Hypertoniebehandlung bei einseitigem Verschluss mit ACE-Inhibitoren.

Nierenvenenthrombose

Ursachen. Traumen, Kompression (Lymphknoten, Aortenaneurysmen), Tumorinvasion, nephrotisches Syndrom, Schwangerschaft, bei Kindern Dehydratation).

Klinik. Bei akuter doppelseitiger Thrombose (vorwiegend bei Kindern) plötzliches Nierenversagen mit Oligurie, dazu Fieber, Flankenschmerz, Leukozytose und Hämaturie. Schock bei hämorrhagischem Infarkt und Ruptur. Bei Erwachsenen unerwartete akute oder subakute Verschlechterung der Nierenfunktion, Zunahme der Proteinurie bei nephrotischem Syndrom.

Diagnostik. Durch MR-Angiographie oder selektive Venographie.

Therapie. Antikoagulation bis zur spontanen Rekanalisierung, evtl. Thrombolysetherapie. Bei großen Infarkten Nephrektomie.

Benigne arterioläre Nephroangiosklerose

Verursacht durch chronische Hypertonie. Tritt altersunabhängig auf (◘ Abb. 3.25). Die Gefäßveränderungen bestehen in einer Verengung der kleinen Arterien und Arteriolen durch hyaline Verdickung der ganzen Gefäßwand, die im Querschnitt als homogener eosinophiler Ring erscheint. Fibröse Verdickung und Elastikaaufsplitterung in den größeren intrarenalen Arterien. Die Nierengröße nimmt im Verlauf ab, bei 30% der Fälle erheblich. Viele Glomeruli sind normal, andere klein und ischämisch, einige total sklerosiert. Es überwiegt die ischämische Tubulusschädigung mit fleckförmiger Atrophie und Dilatation der Tubuli sowie mit interstitieller Fibrose. Renaler Plasmastrom und glomeruläre Filtrationsrate nehmen ab, womit die Funktionsreserve der Nieren kleiner wird. Übergänge in ein dialysepflichtiges Nierenversagen kommen vor. Therapeutisch ist der Blutdruck auf 130/80 mmHg zu senken.

Maligne arterioläre Nephroangiosklerose

Ist eine Komplikation schwerer primärer und sekundärer Hypertonien, gekennzeichnet durch Fibrinablagerung und Nekrose in der Wand der Arteriolen ohne Ansammlung von Entzündungszellen (fibrinoide Nekrose) und durch Endothelproliferation mit konzentrischer Kollagenablagerung in den interlobulären Arterien und den afferenten Arteriolen (proliferative Endarteriitis). Die Tubuli zeigen ischämische Atrophie bzw. Infarzierung und werden durch Bindegewebe ersetzt, das entzündlich infiltriert ist. Nur etwa jeder dritte Glomerulus ist betroffen (im Gegensatz zur Glomerulonephritis), teils mit Schlingennekrosen, teils mit fibrinoider Durchtränkung der Kapillarschlingen. Je nach Krankheitsdauer sind die Nieren normal groß oder verkleinert.

Durch diese Nierenveränderungen wird die Hypertonie maligne. Es kommt zu einer rasch progredienten Niereninsuffizienz mit Urämie, die nur durch intensive antihypertensive Therapie aufgehalten werden kann und teilweise reversibel ist.

Renale Manifestationen der Sklerodermie

Betroffen werden bis zu 50% der Patienten, meistens nach mehrjährigem Bestehen der akralen Hautveränderungen mit Raynaud-Phänomen. Wahrscheinlich durch einen primären Endothelschaden kommt es an den interlobulären Arterien zur Proli-

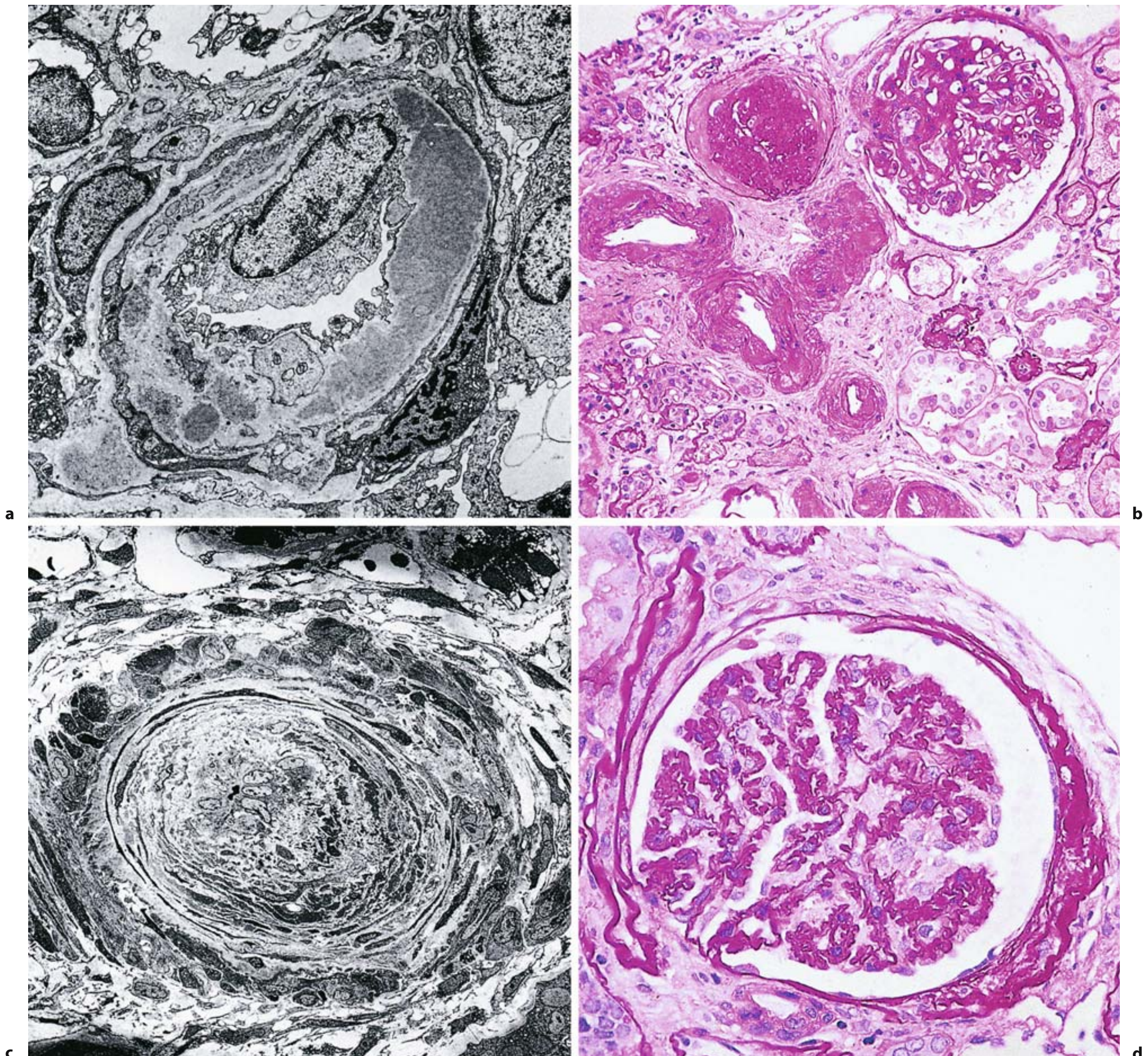


Abb. 3.25a–d. Benigne Nephrosklerose. **a** Periphere Interlobulararterie mit hyalinem Material in der Media (EM×1200), **b** »dekompensierte« benigne Nephrosklerose mit herdförmigen glomerulären und tubulointerstiellen Vernarbungen, **c** Interlobulararterie mit stark eingeengter Lichtung durch die zwiebelschalenartig geschichtete Intima (EM×1200), **d** ischämischer glomerulärer Schlingenkollaps mit girlandenförmig gefalteten Basalmembranen (aus W. Remmele: Pathologie. Bd. 5, Springer, Berlin 1997)

feration der Intimazellen mit Ablagerung von Kollagen und bindegewebiger Grundsubstanz, die eine progrediente Lumeneinengung zur Folge hat. Bei 30% der Patienten findet man in den Nieren auch eine fibrinoide Arteriolonekrose, die sich bis in die Glomerulusschlingen ausbreiten kann. Die glomerulären Veränderungen bestehen hauptsächlich in erhöhtem Zellgehalt des Mesangiums und in irregulären Verdickungen der Basalmembran. In den ischämischen Regionen werden die Tubuli atrophisch bzw. nekrotisch.

Die renale Affektion manifestiert sich klinisch oft mit plötzlich einsetzender maligner Hypertonie und progredienter Niereninsuffizienz.

Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)

Es handelt sich um eine vorwiegend renale Mikroangiopathie mit Fibrinablagerung, die zur Störung der Nierenfunktion und durch Fragmentierung der Erythrozyten zur Hämolyse führt. Zu unterscheiden sind 2 Varianten, von denen eine hauptsächlich im Kindesalter, die andere bei Erwachsenen vorkommt.

HUS im Kindesalter

Ätiologie und Pathogenese. Ursache ist eine oft endemische Infektion mit Verotoxin-bildenden E. coli (VTEC), deren Reservoir hauptsächlich Rinder sind, daneben aber auch Rehwild, Schafe Enten, Hunde, Vögel und Fliegen. Das Toxin bewirkt wahrscheinlich eine präglomeruläre Endothelschädigung.

Vorkommen und Häufigkeit. In einer großen Studie lag das Alter bei 55% der Patienten unter 5 Jahren, bei 33% zwischen 5 und 17 Jahren, bei 6% zwischen 18 und 44 Jahren und bei 6% über 45 Jahren.

Klinik. Dieser Variante des HUS geht gewöhnlich eine Gastroenteritis mit Diarrhöen voraus. Daher die Bezeichnung »D^{+}HUS«. Der Beginn ist akut mit blutigen wässrigen Darmentleerungen von 1- bis 9-tägiger Dauer, verbunden mit heftigen abdominalen Schmerzen, aber nicht mit Fieber. Zur Oligurie und anderen Zeichen der Nierenschädigung kommt es nach 5–6 Tagen. Etwa 50% der Patienten benötigen Dialysebehandlung, zumindest vorübergehend.

Therapie und Verlauf. Das HUS ist die häufigste Ursache des akuten Nierenversagens bei Kindern. Obwohl in der Hälfte der Fälle eine Dialyse notwendig wird, verläuft die Erkrankung meistens selbstlimitierend. Die Mortalitätsrate konnte auf 5% gesenkt werden. Einige Patienten entwickeln eine chronische Nierenkrankheit mit finalem Nierenversagen. Die Therapie muss sich auf unterstützende Maßnahmen beschränken. Plasmaaustausch und Frischplasma wurden ohne Erfolg versucht. Auch Antibiotika erwiesen sich als nutzlos.

Prophylaxe. Kein rohes oder ungenügend erhitztes Rindfleisch, keine rohe Milch oder Produkte daraus.

HUS im Erwachsenenalter

Ätiologie und Pathogenese. Es gibt seltene familiäre Fälle mit autosomal-dominantem oder rezessivem Erbgang. Bei knapp der Hälfte dieser Patienten besteht durch die Gendefekte ein Mangel an regulatorischen Proteinen des Komplementsystems (Faktor H oder Membran-Co-Faktorprotein). Auf welche Weise es dadurch zur renalen thrombotischen Mikroangiopathie kommt, ist jedoch unbekannt. Ungeklärt ist auch die Ursache der erworbenen Formen. Im Unterschied zur thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP) sind die Multimeren des von-Willebrand-Faktors nicht vermehrt. Außerdem führt die TTP meistens nicht zur terminalen Niereninsuffizienz.

Vorkommen. Sehr selten, was größere Studien erschwert.

Klinik: Häufig gehen Symptome eines Infektes der oberen Luftwege, Mattigkeit und Schwäche voraus. Neurologische Symptome sind selten. Es kommt zu einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie mit LDH-Anstieg und zur Niereninsuffizienz, die in 60% der Fälle eine Dialysebehandlung erfordert. Die Thrombozyten fallen ab, jedoch weniger stark als bei der TTP.

Therapie und Verlauf: Wirksame Behandlungsmöglichkeiten außer der Nierenersatztherapie sind nicht bekannt. Ein Plasmaaustausch wie bei der TTP wird nicht empfohlen. Die Mortalität beträgt etwa 25%. Von den Überlebenden werden 50% niereninsuffizient.

3.9 Infektionen der Harnwege

Infektionen der Harnwege

Untere Harnwegsinfektionen
- Urethritis
- Zystitis

Obere Harnwegsinfektionen
- Akute Pyelonephritis
- Subklinische Pyelonephritis
- Obstruktionen der Harnwege

3.9.1 Allgemeines

Definition. Eine signifikante Harnwegsinfektion liegt in der Regel beim Nachweis von 10^5 oder mehr pathogenen Keimen/ml im Mittelstrahlurin vor. Bei Frauen mit akuten Symptomen genügen zur Diagnose 10^2 einzelne oder dominante Erreger/ml, bei symptomatischen Männern sind es 10^3 Erreger/ml.

Epidemiologie. Harnwegsinfektionen führen in den USA jährlich zu 7 Millionen Arztbesuchen. Etwa 20% der Frauen sind während ihres Lebens davon betroffen. Jenseits des 50. Lebensjahres wird die Erkrankungshäufigkeit von Männern und Frauen ähnlich. Bei älteren Männern steigern Prostataerkrankungen die Anfälligkeit. Zu unterscheiden sind 2 Kategorien:
- **unkomplizierte Harnwegsinfektionen:** ambulant erworbene Zystitiden bei Frauen ohne disponierende Grundkrankheit
- **komplizierte Harnwegsinfektionen:** Infektionen bei Männern, Kindern, Schwangeren und bei disponierenden Faktoren: Obstruktionen der Harnwege, Fremdkörper (Steine, Katheter) und nach Nierentransplantation.

Infektionsweg

Aufsteigende Infektion: In über 95% der Harnwegsinfekte erfolgt die Erregerinvasion über die Urethra. Es kann zur Urethritis, Zystitis, Prostatitis (mit Epididymitis) und beim Vordringen der Infektion zum Nierenbecken und Nierenparenchym zur Pyelonephritis kommen.

Absteigende Infektion: Die Erreger gelangen auf dem Blutweg in die Nieren und von dort in die ableitenden Harnwege. Diese Route wird in weniger als 5% der Fälle beschritten. Ursache ist gewöhnlich eine Bakteriämie mit relativ virulenten Erregern, die manchmal zuerst zur Abszessbildung in der Niere führen.

Einteilung nach der Lokalisation

Untere Harnwegsinfektion: Urethritis (oft venerisch), Zystitis (oberflächliche Infektion der Harnblasenschleimhaut). **Komplikationen:** Prostatitis und Epididymitis.

Obere Harnwegsinfektion: akute und chronische Pyelonephritis, Nierenabszess.

3.9.2 Untere Harnwegsinfektionen

Urethritis

Isolierte Harnröhrenentzündungen kommen hauptsächlich bei Männern vor. Man unterscheidet die **gonorrhoische Urethritis** (N. gonorrhoeae) von den nichtgonorrhoischen oder **unspezifischen Urethritiden,** deren **Erreger** zum großen Teil auch sexuell übertragen werden: Chlamydia trachomatis, Mykoplasmen (M. hominis, Ureaplasma urealyticum), Herpes simplex, Trichomonas vaginalis, Candida albicans. Nicht sexuell übertragen wird die übliche bei Harnwegsinfekten anzutreffende Bakterienflora (E. coli etc.).

Bei **Frauen** erkranken Urethra und Blase meistens gleichzeitig. Häufigste **Erreger** sind aufsteigende Darmbakterien (E. coli, Enterokokken, Staphylococcus saprophyticus). Bei Dysurie ohne Bakteriennachweis im Mittelstrahlurin spricht man vom akuten urethralen Syndrom. Im Katheterurin lassen sich aber oft Bakterien nachweisen oder Chlamydia trachomatis. Manchmal liegen Entzündungen der urethralen Drüsen vor.

Pathogenese. Untere Harnwegsinfekte treten bei Frauen etwa 10-mal häufiger auf als bei Männern. Der Keimbesiedlung der weiblichen Urethra wirkt normalerweise der saure Scheideninhalt entgegen. Zur Kolonisation des Vestibulum vaginae und der Urethra mit pathogenen Keimen kommt es bei Östrogenmangel, Kolpitis, Zervizitis, auch bei mangelhafter Hygiene. Kohabitation und kurze Harnröhre erleichtern das Eindringen der Keime. Keimverschleppung erfolgt bei beiden Geschlechtern durch instrumentelle Eingriffe (Zystoskopie, Katheterisierung, Operationen). Bei sexuell übertragbaren Infektionen sind Virulenz und Erregeraffinität zum Uroepithel ausschlaggebend. Lokale Abwehrschwäche resultiert bei Diabetes mellitus und verschiedenen Defekten des Immunsystems.

Klinik. Beständiges Jucken und Brennen in der Harnröhre, brennende Schmerzen beim Wasserlassen und Ausfluss aus der Harnröhre. Bei Frauen kommen zystische Beschwerden (Pollakisurie, Dysurie) hinzu.

Diagnostik.
Bei Männern: Inspektion des äußeren Genitale und der Harnröhrenmündung. **Exprimat-** und **Abstrichuntersuchung** mikroskopisch und kulturell. Segmentkernige Granulozyten im Abstrich sprechen für Urethritis, gramnegative Keime für bakterielle Infektion, intrazelluläre gramnegative Diplokokken für Gonorrhoe. Grampositive Kokken und Stäbchen stellen eine normale Flora dar. Zur **Uringewinnung** nach dem Abstrich Wasserlassen in 3 Portionen (frühestens 2 Stunden nach der letzten Miktion). Höchste Keimzahl und Segmentkernige in der ersten Portion sprechen für Urethritis, gleich große Zahlen in beiden Proben für Zystitis oder Pyelonephritis, dominierende Keim- und Leukozytenzahlen in der dritten Probe für Prostatitis. Kulturelle Untersuchung auf Gonokokken (Spezialnährböden) und gewöhnliche Erreger (E. coli etc.), Chlamydiennachweis kulturell oder auf dem Objektträger mit monoklonalen fluoreszierenden Antikörpern. Kultureller Mykoplasmennachweis in Speziallaboratorien. Trichomonaden werden im frischen Sediment erkannt. Candida-Nachweis kulturell. Nachweis von Herpes-Simplex-Infektion kulturell und durch Immunfluoreszenz mit monoklonalen Antikörpern.

Bei Frauen: Ausschluss einer gynäkologischen Erkrankung (Vaginitis, Zervizitis), **Abstrich vom Vestibulum vaginae. Uringewinnung** in 2 Proben zur mikroskopischen und kulturellen Untersuchung. Höchste Zahl der Bakterienkolonien bei Vaginitis im Vaginalabstrich, bei Urethritis in der ersten Harnprobe, bei Zystitis oder Pyelonephritis in der zweiten Harnprobe.

Therapie. Antibiotika je nach Erreger:
- **Enterobacteriaceae:** Co-Trimoxazol, Ciprofloxacin
- **Gonokokken:** Einmalgabe von 250 mg Ceftriaxon (Rocephin®) oder 400 mg Ofloxacin p.o.
- **Chlamydien und Mykoplasmen:** Doxycyclin, Azithromycin
- **Trichomonaden:** Metronidazol 2×tgl. 250 mg p.o. für 6 Tage oder Tinidazol 2 g als Einmaldosis
- **Candida albicans:** Amphotericin-B-Lösung oder Miconazol-Lösung zur lokalen Instillation. Dazu Amphotericin B oder Nystatin p.o. zur Beseitigung der Darmmykose. Behandlung der genitalen Candidiasis mit Clotrimazol als Creme oder Vaginaltablette.
- **Herpesviren:** Lokal- und Allgemeinbehandlung mit Acyclovir 5×tgl. 200 mg p.o. für 7–10 Tage.

Bei Trichomonaden-, Chlamydien- und Mykoplasmainfektionen ist der Sexualpartner mitzubehandeln.

Zystitis

Erreger. Bei den ambulant erworbenen Zystitiden der Frauen dominieren E. coli (80%), Enterokokken, und S. saprophyticus. Bei nosokomialen Infektionen (durch Blasenkatheter und Zystoskopie) werden außer E. coli häufig Staphylococcus epidermidis, P. aeruginosa, Proteus spp., Klebsiella, Enterobacter, Serratia und Sprosspilze gefunden, die teilweise schon multiresistent sind.

Pathogenese. Zystitiden entstehen meistens durch aszendierende Infektion über die Urethra, bei Frauen spontan, bei Männern und Kindern gewöhnlich nur als Komplikation einer funktionellen oder anatomischen Anomalie oder durch instrumentelle Eingriffe. Deszendierende Infektionen kommen bei primären Niereninfektionen verschiedener Art, z.B. Tuberkulose, vor. Entzündungen können auch von der Prostata und den Parametrien auf die Harnblase übergreifen.

Das Eindringen der Bakterien in die Blase ist bei Frauen erleichtert. Ihm geht eine Kolonisation der periurethralen Haut und der distalen Urethra mit gramnegativen Bakterien aus dem Darm voraus, zu der eine unterschiedliche individuelle Disposition zu bestehen scheint. In die Blase gelangt, unterliegen die Bakterien defensiven Mechanismen, die den Harn unter normalen Bedingungen wieder keimfrei machen können: Erstens wird die Bakterienzahl durch die Harnausscheidung vermindert (Verdünnungseffekt). Zweitens enthält der Harn bakteriostatische Faktoren (hohe Harnstoffkonzentration, hohe Osmolarität, niedriges pH, Lysozym, Immunglobuline G und A, Leukozyten. Drittens werden Bakterien durch die Schleimhaut angegriffen und zerstört (»Mukosafaktor«). Der Clearing-Mechanismus ist gestört bei Restharn (Entleerungsstörungen durch Harnröhrenstrikturen, Prostatahypertrophie), Fremdkörpern oder Steinen in der Blase und entzündlichen Schleimhautläsionen. Zucker im Harn fördert das Keimwachstum, Immunsuppressiva setzen die Schleimhautresistenz herab.

Klinik. Hauptsymptom der Zystitis sind **Miktionsstörungen**, bei denen man zwischen **Pollakisurie** (Drang zu häufigem Wasserlassen ohne vermehrte Harnausscheidung), **Strangurie** (schmerzhafter Harndrang, der nur zur Entleerung weniger Tropfen führt), **Dysurie** (Schmerzen zu Beginn und am Ende der Miktion) und **Blasentenesmen** (anhaltender schmerzhafter Harndrang) unterscheidet. In der entzündeten Blase wird der Miktionsreflex schon bei geringer Füllung ausgelöst, besonders wenn der Blasenhals (hintere Urethra mit dem internen, unwillkürlichen Sphinkter) betroffen ist. Nicht selten sind suprapubische Schmerzen.

Diagnostik. Mikroskopische und kulturelle Urinuntersuchung. Bei ambulant erworbener Zystitis der Frauen zeigt eine positive Nitritreaktion den Befall mit E. coli an. Bei komplizierten Zystitiden ist eine Bakterienkultur mit Testung auf Antibiotikaempfindlichkeit notwendig. Mikroskopisch ist eine Leukozysturie bzw. Pyurie nachzuweisen. Blut im Urin erfordert eine Klärung durch Zystoskopie. Deformierte Erythrozyten stammen aus der Niere.

Therapie.

Allgemeine Maßnahmen: Bei erheblichen Beschwerden vorübergehend Bettruhe und lokale Wärmeapplikation. Spüleffekt durch reichliches Trinken (Blasentee, Säfte, Mineralwasser).

Antibiotika: Bei ambulant erworbener Zystitis hilft oft sehr schnell die preisgünstige Einmalgabe von 2 Tabletten Co-trimoxazol (je 80/160 mg). Ein breites Wirkungsspektrum hat Ciprofloxacin (3×tgl. 250 mg für 3–5 Tage). Nosokomiale Zystitiden sind nach dem Antibiogramm zu behandeln. Bei chronischer Coli-Zystitis kann das pflanzliche Mittel Angocin® überraschend gut wirksam sein (3×tgl. 4 Tabl.). Es scheint in kleinen Mengen Formaldehyd freizusetzen.

3.9.3 Obere Harnwegsinfektionen

Definition. Bakterielle Entzündungen des Nierenbeckens mit Parenchymbeteiligung, die akut und chronisch verlaufen können.

Akute Pyelonephritis

Erreger. Überwiegend Keime mit besonderen Virulenzfaktoren (Hämolysinbildung, Haftung mit Fimbrien am Uroepithel, Resistenz gegen die bakterizide Wirkung des Serums):
- **gramnegative Bakterien:** E. coli, Proteus, Klebsiellen, Enterobacter Serratia und Pseudomonas (häufigste Erreger bei nosokomialen vor allem katheterinduzierten Infektionen)
- **grampositive Bakterien:** S. saprophyticus, Enterokokken und S. aureus (häufig bei Patienten mit Harnwegskonkrementen, nach urologischen Eingriffen, nicht selten bei hämatogener Pyelonephritis).

Pathogenese. Der seltenen hämatogen-deszendierenden Infektion steht die weitaus häufigere aszendierende Infektion gegenüber. Begünstigende Faktoren:
- **Frauen:** kurze Urethra, Kohabitation, Gravidität
- **Männer:** Prostatahypertrophie mit Restharn
- **Kinder:** vesikourethraler Reflux,
- **generell:** Abflussbehinderungen durch Konkremente, Narben oder neurogene Dysfunktion, vor allem Katheterisierungen und instrumentelle Eingriffe.

Klinik. Plötzlicher Krankheitsbeginn mit Fieber über 39°C, Schüttelfrost, allgemeiner Schwäche, Übelkeit, auch Erbrechen, Gliederschmerzen und Schmerzen im Nierenlager. Bei aszendierender Infektion Symptome der Urethritis oder Zystitis, die aber fehlen können.

Diagnostik.

Erregernachweis im Urin. Bei positiver Blutkultur liegt eine Urosepsis vor. Im Urinsediment Leukozytenzylinder, anfangs oft leichte Hämaturie, geringe Eiweißausscheidung. Konzentrationsvermögen oft eingeschränkt. Allgemeine Entzündungszeichen:

Beschleunigte Blutsenkung, Leukozytose mit Linksverschiebung, erhöhtes CRP, im Serumelektropherogramm erhöhte α_2-Globulinfraktion.

Bildgebende Verfahren: Intravenöse Pyelographie zur Darstellung der Papillen und des Nierenbeckens. Sonographie (evtl. auch Kernspin- oder Computertomographie) zum Nachweis von Konkrementen und Abflussstörungen und zur Erfassung von Größen- und Formänderungen der Nieren (Rindenatrophie, Zysten, Tumoren).

Nierenbiopsie: Eitrige interstitielle Entzündung (Abb. 3.26).

Therapie. Die antibiotische Therapie sollte sofort – ohne abwarten des Antibiogramms – mit Ciprofloxacin begonnen werden, in schweren Fällen mit 2×tgl. 100 mg intravenös, sonst mit 3×tgl. 250–500 mg per os. Annähernd gleichwertig ist Levofloxacin (1×tgl. 250–500 mg). Gegen diese Chinolonantibiotika gibt es praktisch noch keine Resistenz. Die Entfieberung tritt nach 2–3 Tagen ein. Trotzdem ist die orale Behandlung für 7–14 Tage fortzusetzen. Alternativ kann nach dem Antibiogramm mit einem anderen Antibiotikum weiterbehandelt werden.

Subklinische Pyelonephritis

Eine obere Harnwegsinfektion ohne Pyelonephritissymptome ließ sich überraschend häufig bei Frauen mit Dysurie nachweisen sowie bei älteren Frauen mit asymptomatischer Bakteriurie. Zur Beseitigung der Bakteriurie ist eine mehrwöchige Behandlung nach Antibiogramm erforderlich.

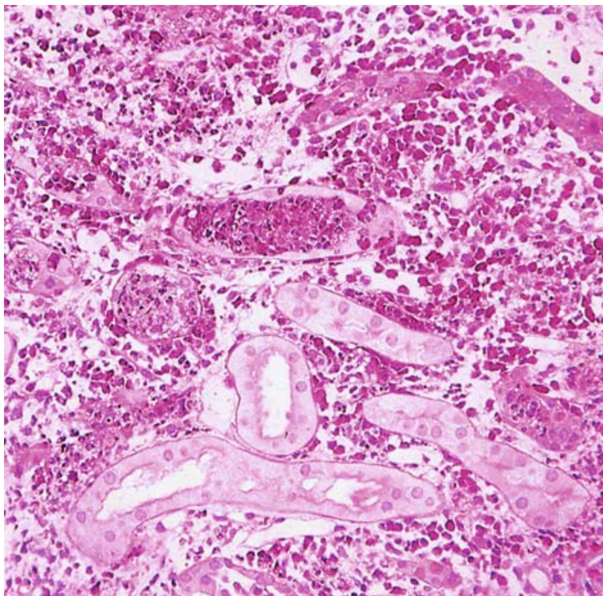


Abb. 3.26. Akute eitrige interstitielle Nephritis bei Pyelonephritis. Granulozytenansammlung im verbreiterten Interstitium und in den Tubuluslichtungen (aus W. Remmele: Pathologie Bd. 5, Springer, Berlin 1997)

Auf der anderen Seite hat sich gezeigt, dass es nicht zu Beeinträchtigungen der Nierenfunktion kommt. Insofern kann die frühere Bezeichnung als »chronische Nephritis« nicht aufrechterhalten werden.

Obstruktion der Harnwege

Definition. Aufstau des Harns durch Abflussstörungen aus den Nierenbecken, den Uretheren oder der Harnblase, die zum akuten und chronischen Nierenversagen führen können und häufig durch Infektionen kompliziert werden.

Ursachen.

Kongenital: Stenosierung oder Verschluss am uretherovesikalen oder uretheropelvinen Übergang, Fehlbildung der Urethereinmündung in die Blase mit vesikourethralem Reflux. Blasenhalsobstruktion; Urethrastenosen, Meatusstenosen.

Erworbene innere Defekte: Uretherverschlüsse durch Konkremente, Entzündungen, Tumoren, Blutkoagula. Innere Verschlüsse des Blasenausgangs durch Prostatahypertrophie, Prostatakarzinom, Blasentumoren, neurogene Blasenentleerungsstörungen.

Erworbene äußere Defekte: Uretherkompression durch schwangeren Uterus, retroperitoneale Fibrose, Karzinome von: Uterus, Prostata, Rektum und Kolon; Kompression des Blasenausgangs durch Karzinome von Zervis und Kolon; Urethraverletzungen.

Pathophysiologie. Jeder Aufstau erweitert die ableitenden Harnwege und beeinträchtigt durch Steigerung des hydrostatischen Drucks im Nierengewebe die Nierenfunktion. Er disponiert außerdem zum Angehen einer bakteriellen Infektion, die schnell zur Zerstörung des Nierengewebes führen kann.

Doppelseitiger Uretherenverschluss führt zwangsläufig zum akuten Nierenversagen. Bei Verschluss am oberen Uretherende resultiert eine isolierte Hydronephrose (Abb. 3.27), bei Verschluss am uretherovesikalen Übergangs ein Hydrourether plus Hydronephrose. Bei gravierender Blasenentleerungsstörung wird die Harnblase überdehnt und der Detrusor allmählich atrophisch. Nach Beseitigung des Abflusshindernisses kann die Harnblase dann nicht mehr spontan entleert werden. Es muss ein Dauerkatheter gelegt werden, was oft einen chronischen Harnwegsinfekt mit Exazerbationen und Verschlechterung der Nierenfunktion zur Folge hat.

Beim **vesikourethralen Reflux** wird Blasenharn während der Miktion über die Uretheren in das Nierenbecken und das Nierenparenchym zurückgedrückt. Normalerweise geschieht das nicht, weil sich der schräg durch die Blasenwand verlaufende Uretherabschnitt während der Miktion durch die Kontraktion der Blasenmuskulatur verschließt. Bei Fehlbildungen mit Verkürzung oder gerader Einmündung des intramuralen Urethers und bei Überdehnung der Blase durch Restharn ist der Verschlussmechanismus gestört. Es besteht die Gefahr, dass im Falle einer Zystitis Keime ins Nierenbecken und das Nierengewebe verschleppt wer-

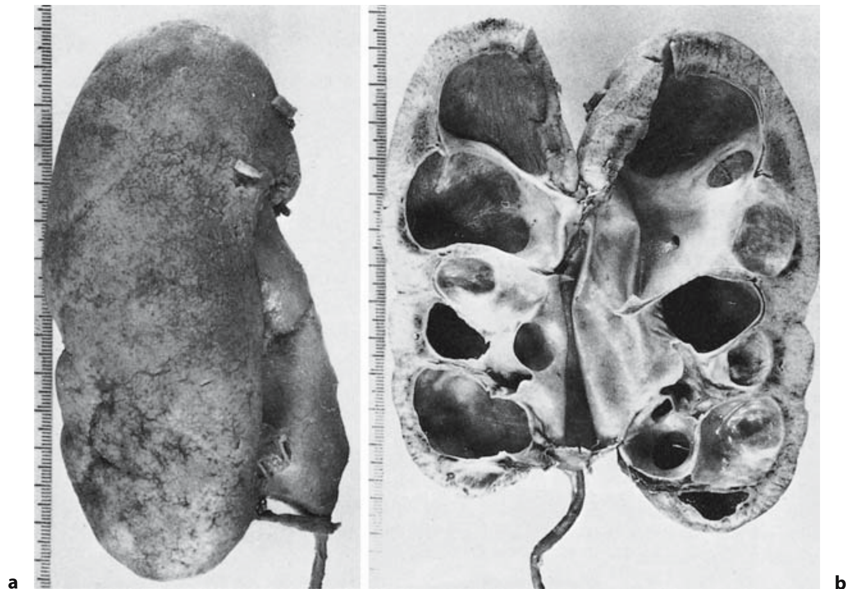


Abb. 3.27a, b. Ausgeprägte Hydronephrose infolge Kompression des Harnleiters durch ein unteres Polgefäß bei einer 68-jährigen Frau, **a** von außen, **b** im Längsschnitt (aus W. Remmele: Pathologie Bd. 5, Springer, Berlin 1997)

den. Vesikourethraler Reflux unterschiedlichen Schweregrades ist bei 2% der Kleinkinder vorhanden und bei 30–50% der Kinder mit rezidivierenden Harnwegsinfekten.

Diagnostik. Die Diagnose gelingt durch die Miktionszystourographie.

Therapie. Mechanisch bedingte Harnleiterobstruktionen und Blasenentleerungsstörungen müssen chirurgisch oder endoskopische beseitigt werden. Danach lassen sich auch sekundäre Infektionen beherrschen. Leichtere bis mittelschwere Grade des vesikourethralen Refluxes bei Kleinkindern bilden sich allmählich spontan zurück, können aber eine antibiotische Langzeitprophylaxe erfordern. In schweren Fällen muss der Urether neu eingepflanzt werden. Manchmal genügt die endoskopische submuköse Kollageninjektion im Bereich des Uretherostiums.

3.10 Nierensteinerkrankungen (Nephrolithiasis/Urolithiasis)

Epidemiologie. Die Häufigkeit der Nierensteinerkrankungen nahm in den westlichen Ländern während der letzten Jahrzehnte zu. Die Inzidenzrate in den USA beträgt etwa 300 neue Fälle auf 100.000 Einwohner im Jahr, die Prävalenzrate für Männer über 30 Jahre etwa 7%, für Frauen 3%.

Pathogenese. Maßgebend für die Steinbildung ist der Sättigungsgrad der steinbildenden Substanzen im Harn. Bei Untersättigung (Ionenkonzentrationen unter ihrem Löslichkeitsprodukt) erfolgt keine Steinbildung bzw. eine Kristallauflösung. Bei Übersättigung (Ionenkonzentrationen über ihrem Löslichkeitsprodukt) kommt es zu spontaner Kristallisation und Steinwachstum. Dazwischen liegt ein metastabiler Sättigungsgrad, bei dem die Kristallisation nicht spontan, sondern nur bei Vorhandensein eines Kristallisationskeimes stattfindet. Dabei kann als Keim für die Bildung eines Calciumoxalatsteines auch ein Kristall aus Calciumphosphat oder Harnsäure dienen. Die meisten Konkremente enthalten 90% kristalline Substanz, 5% Wasser und 5% organische Matrix.

Inhibitoren der Calciumoxalatkristallisation sind Citrat, Magnesium, Pyrophosphat und verschiedene Glykoproteine, die von den Tubuli sezerniert werden (Nephrocalcin, Tamm-Horsfall-Protein Uropontin).

In der Tab. 3.5 sind die verschiedenen **Steintypen** aufgeführt. Im Mittelmeerraum und im Nahen Osten bestehen bis zu 75% der Nierensteine aus Urat. In warmen Ländern ist die Häufigkeit der Nephrolithiasis generell größer, offenbar durch höhere insensible Flüssigkeitsverluste.

Lokalisation. Steine in den Harnwegen können an allen Stellen zwischen Nierenparenchym und Harnröhre lokalisiert sein

Tabelle 3.5. Steintypen von Nierensteinen

Gemischte Steine aus Calciumoxalat und Calciumphosphat
Calciumoxalat
Calciumphosphat
Harnsäure
Magnesiumammoniumphosphat (Struvit)
Cystin

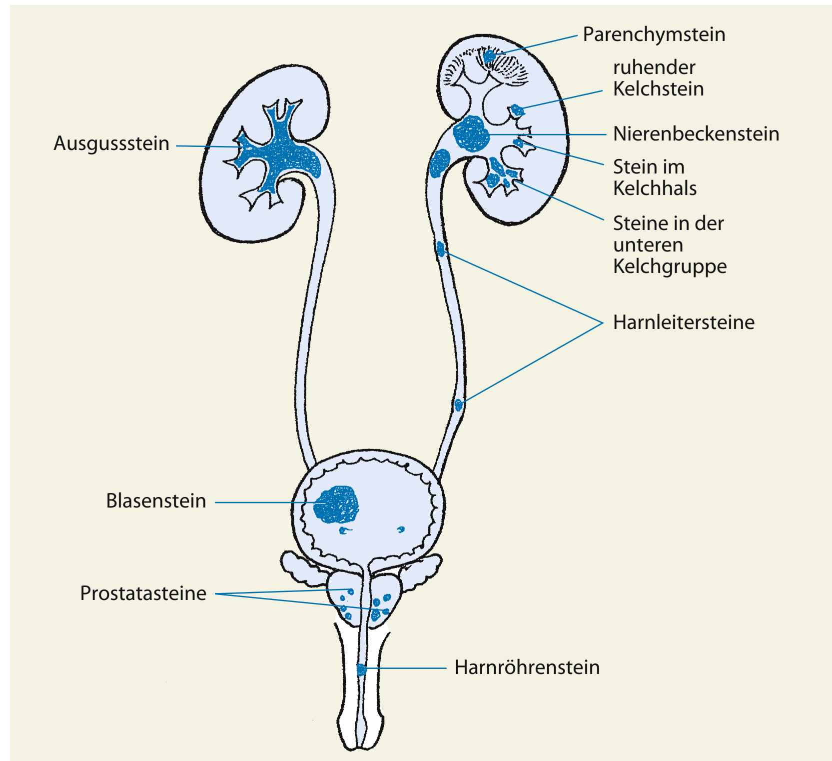


Abb. 3.28. Lokalisation von Steinen im Urogenitalsystem

(Abb. 3.28). Klinisch am häufigsten treten Urethersteine in Erscheinung, da sie heftige Koliken auslösen.

Ursachen. Die verschieden Typen von Nierensteinen werden aufgrund unterschiedlicher Ursachen und Stoffwechelvorgänge gebildet.

Calciumsteine

Etwa 70% aller Nierensteine enthalten Calcium. Für die Bildung von Calciumsteinen gibt es verschiedene Ursachen:

Idiopathische Hyperkalziurie: Es handelt sich um eine wahrscheinlich polygen vererbte Anomalie, die bei etwa 60% der Patienten mit Calciumsteinen vorliegt. In diesen Fällen sind bei einer Normokalzämie enterale Calciumresorption und Kalziurie gesteigert. Werden die Patienten auf eine calciumarme Diät gesetzt, scheiden die meisten mit dem Harn mehr Calcium aus, als sie mit der Nahrung aufnehmen. Dabei wird dem Skelett Calcium entzogen. Offensichtlich ist hier das Primäre eine Störung der Calciumrückresorption. Ob es auch primäre Steigerungen der enteralen Calciumresorption gibt, evtl. durch eine erhöhte Dichte der Rezeptoren für Calciferol, ist ungewiss.

Die idiopathische Hyperkalziurie spricht gut auf Thiazide an, die eine Steigerung der Calciumrückresorption in der Niere bewirken.

Hyperkalzämische Erkrankungen: Die gesteigerte Kalziurie ist in diesen Fällen auf die Hyperkalzämie zurückzuführen. Vorkommen: bei primärem Hyperparathyreoidismus, Sarkoidose, Skelettmetastasen, Vitamin-D-Intoxikation, Immobilisation und Thyreotoxikose.

Renale tubuläre Azidose Typ I: Die Azidose hat folgende Konsequenzen:

- Freisetzung von Calcium und Phosphat aus den Knochen und vermehrte Ausscheidung beider Substanzen in den Primärharn.
- Stark herabgesetzte Ausscheidung von Citrat in den Urin, das ein Inhibitor der Steinbildung ist.
- Alkalische Reaktion des Urins. Bei dieser Konstellation wird die Bildung von Calciumphosphatniederschlägen begünstigt, die auch im Nierenparenchym entstehen können (Nephrokalzinose).

Hyperurikosurie: Etwa 20% der Patienten mit Calciumoxalatsteinen scheiden infolge purinreicher Ernährung (Fleisch, Fisch, Geflügel) im Urin vermehrt Harnsäure aus, die den Kristallisationsprozess von Calciumoxalat begünstigt.

Hyperoxalurie: Etwa 5% der Calciumoxalatsteine sind auf erhöhte renale Oxalatausscheidung zurückzuführen.

- **Diätetische Oxalurie:** Übermäßiger Verzehr oxalatreicher Nahrungsmittel wie Blattgemüse, Rhabarber, rote Bete, Tee, Scho-

kolade, Nüsse, Erdnussbutter und hohe Dosen von Vitamin C (das zu Oxalat metabolisiert wird) führen zu einer moderaten Steigerung der Oxalatausscheidung (40–60 mg/Tag).

- **Enterale Oxalurie:** Unter Bedingungen der Malabsorption kann die Oxalatausscheidung 60–100 mg/Tag erreichen, z.B. bei Zöliakie, Crohn-Krankheit, chronischer Pankreatitis, Gallengangobstruktion. Die nicht resorbierten Fettsäuren binden Calcium, so dass mehr freies Oxalat zur Resorption ins Kolon gelangt. Die Reizung der Kolonschleimhaut durch nicht absorbierte gallensaure Salze steigert die Permeabilität für Oxalat.
- **Primäre Hyperoxalurie:** Sehr seltene autosomal-rezessiv übertragene Erbkrankheit mit massiver endogener Oxalatproduktion und einer Oxalurie von 80–300 mg/Tag. Der genetische Defekt betrifft beim Typ 1 die Alanin-Glyoxalat-Aminotransferase (AGT), beim Typ 2 die D-Glyceratreduktase und die Glyoxalatreduktase. Die Bildung von Oxalatsteinen beginnt schon vor dem 6. Lebensjahr und führt bis zum 20. Lebensjahr zur Niereninsuffizienz. Außerdem kommt es zu Verkalkungen in den Weichteilen inklusive Herz, Arterien, ZNS und Knochenmark.

Hypozitrurie: Citrat verbindet sich mit Calcium zu löslichen Komplexen und reduziert dadurch die Bildung von Calciumoxalat und Calciumphosphat. Eine Hypozitrurie ist bei manchen Steinträgern die einzige Anomalie im 24-Stunden-Urin. Ursachen sind hoher Proteinverzehr, Hypokaliämie, körperliche Anstrengung, Infektionen, Hunger und Androgene.

Nephrokalzinose: Ablagerung von Calcium im Nierenparenchym, wobei 2 Formen zu unterscheiden sind:

- **dystrophische Verkalkung:** Calciumphosphatniederschläge in nekrotischem Gewebe hauptsächlich der Nierenrinde bei Tumoren, Infarkten oder Infektionen
- **metastatische Verkalkung:** Calciumphosphatablagerungen vorwiegend im Nierenmark bei erhöhten Konzentrationen von Calcium und Phosphat im Serum. Vorkommen: Bei renaler tubulärer Azidose, primärem Hyperparathyreoidismus, Hyperoxalurie und Papillennekrose.

Harnsäuresteine

Voraussetzung für die Bildung von Harnsäuresteinen ist die Übersättigung des Urins mit undissoziierter Harnsäure. Dazu kann es unter folgenden Bedingungen kommen:

- **Erniedrigtes Urinvolumen:** Vorkommen bei reduzierter Trinkmenge, Diarrhöen, Erbrechen, starkes Schwitzen und vermehrter Transpiratio insensibilis im heißen Klima.
- **Saurer Urin-pH:** Hauptsächlich durch reichlichen Verzehr tierischer Proteine. Bei einem pH von 6,5 kann der Urin 5-mal mehr Harnsäure enthalten als bei einem pH von 5,3, ohne dass Harnsäure präzipitiert, und Harnsäuresteine können sich bei pH 6,5 auflösen.
- **Hyperurikosurie:** Bei Erkrankungen mit erhöhtem Harnsäureanfall (Gicht, myeloproliferative Krankheiten, Lesch-Nyhan-Syndrom, Tumorlyse durch Zytostatika), übermäßigem Verzehr von tierischem Eiweiß und purinreichen Nahrungsmitteln (Innereien, Schellfisch, Krevetten, Fleischextrakt, Hefe, Spargel, Pilze, Spinat) und durch einige Medikamente (Salyzylate, Probenecid, Vitamin C).

Magnesiumammoniumphosphatsteine (Struvit)

Zu Bildung von Magnesiumammoniumphosphat-(MAP-)steinen sind eine alkalische Reaktion (pH >7) und deprotoniertes Phosphat erforderlich. Diese Voraussetzungen sind nur in einem infizierten Urin mit harnstoffspaltenden Bakterien erfüllt. Die bakterielle Urikase setzt aus Harnstoff Ammoniak frei, das zu Ammoniumhydroxyd hydrolysiert. Das Ammoniumhydroxyd alkalisiert den Urin und deprotoniert das Phosphat. MAP-Steine werden wegen ihrer Pathogenese als Infektsteine bezeichnet. Typisch ist ihre Hirschgeweihform und eine Matrix aus Bakterien, Leukozyten und Glykoproteinen, die in unvollständig kristallisiertem Zustand kittähnliche Massen bilden kann.

> **MAP-Steine kommen bei allen Läsionen des Harntraktes vor, die zu Infektionen disponieren: kongenitale Anomalien (vesikourethraler Reflux mit Megalourether), Obstruktion des Blasenausganges, Prostatahypertrophie, Urethrastenosen), neurogene Blasenentleerungsstörungen, Pyelonephritis.**

Cystinsteine

Ursache ist ein genetischer Defekt des renalen und intestinalen Transportmechanismus für Cystin, das normalerweise ultrafiltriert, tubulär sezerniert und rückresorbiert wird. Gestört ist bei der **Cystinurie** die tubuläre Rückresorption (auch für die dibasischen Aminosäuren Lysin, Arginin und Ornithin). Infolgedessen werden ultrafiltriertes und sezerniertes Zystin ausgeschieden. Es kommt zur Cystinurie (Tagesausscheidung über 400 mg gegenüber 30–50 mg bei Gesunden) mit Übersättigung des Urins. Klinische Manifestationen der Zystinsteinbildung erfolgen meistens im Kindesalter, ausnahmsweise erst nach dem vierten Lebensjahrzehnt.

Klinik.

Nierenkolik: Schmerzattacke von größter Heftigkeit bei akutem Verschluss des Urethers durch Steine. Der Schmerz beginnt mit paravertebralem Druckgefühl in Höhe der betroffenen Niere, steigert sich in 30–60 Minuten bis zur Unerträglichkeit und bleibt dann bis zum Abklingen des Anfalls mit annähernd konstanter Intensität bestehen. Die Bezeichnung Kolik ist eigentlich unzutreffend, da es sich nicht um einen wellenförmigen Schmerz handelt. Er entsteht durch die plötzliche Dehnung von Urether, Nierenbecken und Nierenkapsel, die vom Rückstau des Harn verursacht wird. Proximal der Stenose kann der Druck durch verstärkte Uretherperistaltik auf 50–100 mmHg steigen. Eine Obstruktion am Abgang des Urethers aus dem Nierenbecken verursacht Flankenschmerz, der oft mit Übelkeit und Erbrechen einhergeht. Bei tiefer sitzenden Steinen folgt der Schmerz von

hinten ausstrahlend dem Uretherverlauf bis zum Unterleib. Am Uretherostium lokalisierte Steine lassen den Schmerz bis in den Hoden bzw. die Labie ziehen. Länger dauernde Koliken führen nicht selten zum reflektorischen paralytischen Subileus mit starkem Meteorismus. Reflektorisch kommt es nach kurzer Zeit auch zur Drosselung der Nierendurchblutung mit einem Abfall der glomerulären Filtrationsrate auf der betroffenen Seite. Infolgedessen lässt der Harndruck proximal des Verschlusses allmählich nach. Am Zustandekommen des Uretherverschlusses ist neben dem Konkrement oft ein lokaler Uretherspasmus beteiligt. Wird er durch Spasmolytika beseitigt, klingt die Kolik ab. Konkremente passender Form und Größe können den Urether auch ohne Kolik passieren. Nicht selten geht der Uretherstein Tage nach der Kolik schmerzfrei ab. Eine häufige Komplikation sind nachfolgende Harnwegsinfekte mit Miktionsbeschwerden. Die Nierenfunktion bleibt bei intakter kontralateraler Niere normal.

! Eine besondere Gefährdung geht von obstruierenden MAP-Steinen aus, weil es aufgrund der bestehenden Infektion schnell zur Pyonephrose und Ursosepsis kommen kann.

Chronische Nephrolithiasis: Nierensteine entstehen an der Oberfläche der Papillen. **Calciumsteine lösen sich relativ früh** ab und verursachen bei der Passage des Urethers **häufig Koliken.** Im Intervall bestehen keine Symptome. Tempo des Steinwachstums und Häufigkeit der Steinabgänge sind ein Maß für die metabolische Aktivität des chronischen Steinleidens. Wiederholte akute Obstruktionen führen nicht selten zur chronischen Harnwegsinfektion. **Harnsäuresteine** bleiben wegen ihrer Größe oft **im Nierenbecken** zurück. **MAP-Steine** und **Zystinsteine** können zu **Ausgusssteinen** heranwachsen (Abb. 3.29). **Symptomatisch** werden Nierenbeckensteine durch partielle Obstruktion mit **rezidivierendem dumpfem Flankenschmerz,** der nicht die Intensität des Kolikschmerzes erreicht, sowie durch **Hämaturie** und **rezidivierende Pyelitiden,** die klinisch oft nur als Zystitis imponieren. Im fortgeschrittenen Stadium infizierter Steinnieren beobachtet man Hydronephrose und pyelonephritische Schrumpfnieren, bei doppelseitigem Befall Niereninsuffizienz und Hypertonie.

Blasensteine: Sie können primär in der Harnblase oder durch appositionelles Wachstum abgegangener Nierensteine entstehen. Voraussetzung ist in jedem Fall eine Entleerungsstörung der Harnblase. Zu 60% handelt es sich um Calciumoxalat- oder gemischte Calciumsteine, zu 40% um Infektsteine aus MAP. Blasensteine gehen mit Pollakisurie, Hämaturie und Zystitis einher. Ihre Entfernung ist stets geboten.

Diagnostik.

Differenzialdiagnose der Nierenkolik

Für Nierenkolik sprechen Schmerzlokalisation und Mikro- oder Makrohämaturie. Die Abgrenzung gegen Appendizitis (lokaler Druckschmerz), Gallenkolik (Schmerzausstrahlung zum Mittelbauch und in die rechte Schulter), Adnexprozesse und tubaren

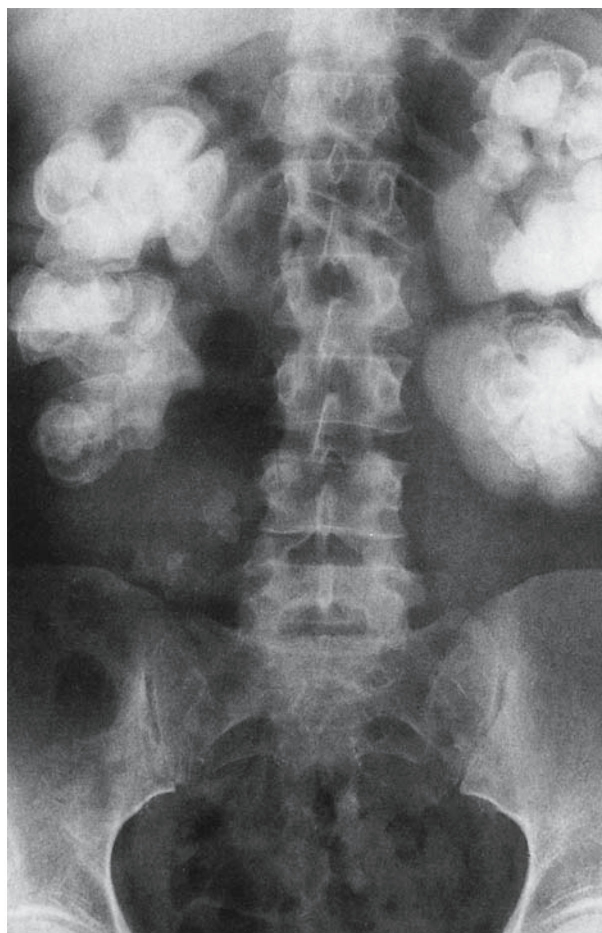


Abb. 3.29. Große Nierenbeckenausgusssteine beiderseits mit gleichzeitiger Darstellung der dilatierten Nierenbecken (heller Kontrastmittelsaum) durch Infusionsurographie (aus Zöllner: Innere Medizin. Springer, Berlin 1991)

Abort (gynäkologische Untersuchung) ist in der Regel ohne größere Probleme möglich.

Steinnachweis durch bildgebende Verfahren

Abdominale Sonographie: Erfasst Steine im Nierenbecken durch den Nachweis des Schallschattens (Abb. 3.30 und 3.31). Je nach Zusammensetzung kann ein Stein komplett durchschallbar sein oder den Schall so stark reflektieren, dass nur die echoreiche Kuppe abgebildet wird. Urethersteine werden nur indirekt am Aufstau des Nierenbeckens erkannt. Zusätzlich werden Größe und Form der Nieren, Blasenentleerungsstörungen und Prostatavergrößerungen erkannt.

Röntgenübersichtsaufnahme des Abdomens: Dient der Darstellung schattengebender Konkremente in Höhe des Nierenbeckens,

3

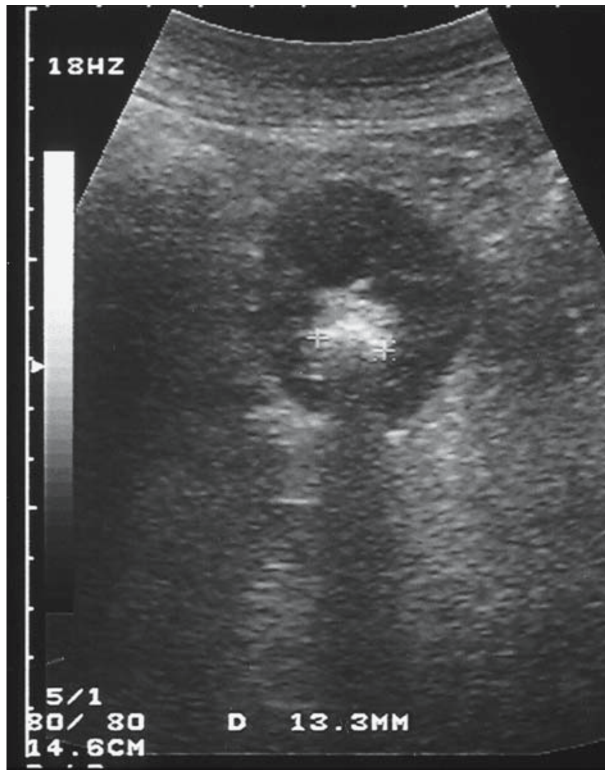


Abb. 3.30. Nierenbeckenstein mit Schallschatten im sonographischen Querschnittsbild der Niere (Sammlung Dr. Wilke, Bad Oeynhausen)

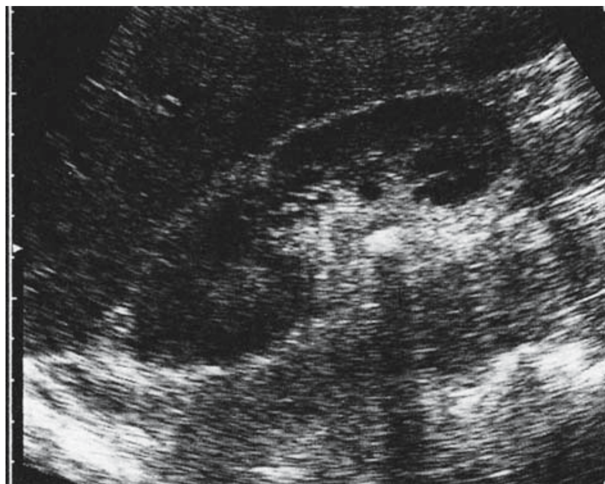


Abb. 3.31. Nephrolithiasis. Heller Steinreflex mit Schallschatten im sonographischen Nierenlängsschnitt (aus Lexikon Medizin. Springer, Berlin 2004)

im Verlauf des Urethers und in der Harnblase. Gelegentlich sieht man eine Vergrößerung des Nierenschattens als Hinweis auf Harnrückstau.

Ausscheidungsurographie: Nachzuweisen sind schattengebende und schattengebende und schattennegative Konkremente im Nierenbecken und Urether und der Harnrückstau. Zur Identifizierung von Urethersteinen ist zusätzlich die Leeraufnahme erforderlich.

Spiral-CT: Ermöglicht ohne Kontrastmittel den Nachweis von Nierenbecken- und Urethersteinen mit der gleichen Spezifität wie die Ausscheidungsurographie. Nachteil: Höhere Kosten und Strahlenbelastung. Indiziert bei Kontrastmittelallergie.

Steinanalyse

Da die Ergebnisse der chemischen Untersuchung irreführend sein können, ist in jedem Fall eine kristallographische Analyse indiziert. Sie deckt alle kristallinen Steinkomponenten auf und liefert damit eine sichere Basis für die metabolische Analyse des Steinleidens.

Metabolische Untersuchungen

Serumparameter: Natrium, Kalium Chlorid, Bikarbonat, Kreatinin, Harnsäure, Calcium, Phosphor.

Urinuntersuchung: Standard mit Sediment und bakteriologisch.

24-Stunden-Urin (Normalwerte): Volumen (>2–2,5 l), pH (>5,5, <7,0), Calcium (Männer: <300 mg oder <3,5–4,0 mg/kg; Frauen: <250 mg oder <3,5–4 mg/kg), Oxalate (<40 mg), Natrium (<3000 mg oder <130 mval), Harnsäure (Männer: <800 mg; Frauen: <750 mg), Phosphor (<1100 mg), Citrat (>320 m), Kreatinin (Männer: >15 mg/kg; Frauen: >10 mg; = Kriterium für vollständiges Sammeln).

Prophylaxe.

Unspezifische Maßnahmen

Bei konsequenter Befolgung der folgenden Maßnahmen können diese zusammen über Jahre die Inzidenz der Nierensteine um 60% reduzieren:

- **Flüssigkeitszufuhr:** Steigerung auf >2–2,5 l/Tag wirkt der Übersättigung des Urins entgegen.
- **Kochsalzbeschränkung:** Auf <3000 mg bzw. 130 mval/Tag reduziert die Bildung aller Steintypen, indem es die Calciumausscheidung reduziert und der Übersättigung entgegenwirkt.
- **Moderate Eiweißbeschränkung:** Auf 1 g/kg/Tag verhindert metabolische Azidose mit Calciumfreisetzung aus den Knochen und Kalziurie. Eine metabolische Azidose vermindert auch die Calciumrückresorption.
- **Citrat:** Bildet mit Calcium lösliche Komplexe und hemmt dadurch die Bildung von Calciumoxalat- und Calciumphos-

phatsteinen. Applikation als Kaliumcitrat (30–75 mval/Tag in verteilten Dosen) bis die Citratausscheidung im Urin auf über 320 mg/Tag steigt.

- **Keine Calciumbeschränkung:** Weil sie eine Kalziurie noch verstärkt. Ausreichende orale Calciumzufuhr bindet das Oxalat im Darmtrakt.

Spezifische Maßnahmen

Hyperkalziurie: Thiazide, kombiniert mit kochsalzarmer Kost, sind das Mittel der Wahl. Zu bevorzugen ist Chlorthalidon (25–50 mg), ergänzt durch Amilorid (5 mg), um Kaliumverlusten vorzubeugen (Kombinationspräparat Moduretik). Triampteren ist zu vermeiden, weil es präzipitieren kann. Der Wirkungsmechanismus der Thiazide ist nicht genau bekannt. Nach 4 Wochen ist eine Kontrolle der Calciumausscheidung im Tagesurin angezeigt.

Hyperoxalurie: Verzicht auf oxalathaltige Speisen, keine Überdosierung von Vitamin C. Bei Malabsorption außerdem Behandlung des Grundleidens. Reichlich Flüssigkeit zur Kompensation der Diarrhöen. Zusätzlich Kaliumcitrat (als Granulat erhältlich) und Magnesium geben. Bei primärer Hyperoxalurie viel Flüssigkeit, Kaliumcitrat, Magnesium und Orthophosphat (nicht bei Niereninsuffizienz). Bei Nierenversagen möglichst Transplantation, weil Oxalat durch die Dialyse weniger effektiv eliminiert wird. Lebertranplantation kann den Enzymdefekt (AGT) ausgleichen.

Hyperurikosurie: Begünstigt mit Kristallisationskernen auch die Bildung von Calciumoxalatsteinen. Purinarme Kost, kombiniert mit Allopurinol 100–300 mg/Tag.

Hypozitraturie: Eiweißbeschränkung und Kaliumcitrat per os 30–75 mval/Tag.

Renale tubuläre Azidose: Kaliumbikarbonat oder Kaliumcitrat per os, etwa 1–2 mval/kg/Tag in verteilten Dosen.

Harnsäuresteine: Viel Flüssigkeit, purinarme Ernährung, Allopurinol. Steinauflösung durch Einstellung des Urin-pH auf 6,5–7,0 (nicht höher, weil Calciumphosphatniederschläge drohen) mit Kaliumcitrat (nicht mit Bikarbonat wegen Natriumüberschüssen). Natriumurat kann den Kristallisationskeim für Calciumoxalat bilden.

Struvitsteine: Gezielte Antibiotikatherapie zur langfristigen Suppression des Keimwachstums, das laufend zur kontrollieren ist. Rigorose medizinische oder chirurgische Steinentfernung (▶ unten).

Cystinsteine: Flüssigkeitszufuhr bis zu einer Urintagesmenge von >3 Litern steigern. Viel Fruchtsäfte, um den Urin zu alkalisieren, dazu Kaliumcitrat. Bei ungenügendem Effekt neuere Chelatbildner (Bucillamin).

Therapie.

Nierenkolik

Schmerzbekämpfung: Selbsthilfe durch heißes Vollbad oder wiederholte lokale Wärmeapplikation (Packungen, Heizkissen, Wärmflasche). Erste Wahl zunächst Diclofenac-Supp. 100 mg, evtl. mehrmals.

Bei **Erbrechen** Dimenhydrinat-Supp. Beim **anhaltenden Schmerz** Kombination von Tilidin und Naloxon (N-Valoron® mehrmals 20–30 Tropfen). Bei größter Schmerzintensität sind Opiate subkutan, z.B. 2–4 mg Hydromorphin-HCl, kombiniert mit 0,3–0,5 mg Atropin (Dilaudid-Atropin) gerechtfertigt. Sistieren der Schmerzen bedeutet keinen sicheren Steinabgang, oft nur Spasmolyse des Urethers. Deshalb kurzfristig 1–2 Liter trinken. Baldige sonographische Kontrolle auf Rückstau. Bei Steinen vor dem Blasenostium, kann die Diurese z.B. mit Furosemid forciert werden.

Methoden der Steinentfernung

Chemische Auflösung: Ausschließlich bei Harnsäuresteinen möglich, die eine langfristige Alkalibehandlung erfordert (▶ oben).

Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL): Steinzertrümmerung durch mechanische Stoßwellen von hoher Energie, die im Lithotripter mit verschiedenen physikalischen Methoden erzeugt werden können. Der Stein wird mit Röntgensystemen oder Ultraschall geortet und in den Fokus der Stoßwellen gebracht. Zur Ankoppelung der Stoßwellen an den Körper dienen Wasserbad oder Wasserkissen plus Gel. Bis zur vollständigen Zerkleinerung eines Steines müssen bis zu 3000 Stoßwellen appliziert werden. Das kann ohne Narkose geschehen. Etwa 95% der Nierensteine werden gegenwärtig mit dieser Methode behandelt.

Komplikationen: Mehrere Koliken durch abgehende Steinfragmente (10–40%), subkutane Hämatome (10%), intrarenale Hämatome (<1%).

Perkutane Ultraschalllithotripsie: Durch einen kleinen Flankenschnitt wird ein rigides zystoskopartiges Instrument ins Nierenbecken eingeführt. Mit einem kleinen Ultraschalltransducer zertrümmert man den Stein und entfernt die Trümmer direkt durch das Instrument.

Laserlithotripsie: Neue Methode zur Entfernung von Urethersteinen. Eingeführt wird der Lithotripser mit einem Uretheroskop.

Endourologische Behandlung: Endoskopische Exploration des Harnleiters und Steinentfernung per Schlinge.

Schnittoperationen: Nur noch bei <1% der Steinbehandlungen angewandt. **Indikationen:** Ausgusssteine bei Kelchhalsstenosen, intrarenale Steinposition, kongenitale Uretherabgangsstenose.

3.11 Tumoren der Nieren und der Harnwege

Tumoren der Nieren und der Harnwege

Nierenkarzinom (Hypernephrom)

Karzinom der Harnblase und der Ureteren

3.11.1 Nierenkarzinom (Hypernephrom)

Epidemiologie. Auf die Nierenkarzinome entfallen bei Männern 1,9%, bei Frauen 1,2% aller Karzinome. Die Frequenz steigt mit dem Alter und ist zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr am höchsten. In den USA wird 2005 mit 36160 neuen Erkrankungen an Nierenkarzinom gerechnet. Risikofaktoren sind Zigarettenrauchen, Fettsucht, Hypertonie und terminale Niereninsuffizienz bei Zystennieren.

Ätiologie und Klassifizierung. Nierenkarzinome sind monoklonale Tumoren, die auf dem Boden hereditärer oder erworbener genetischer Defekte entstehen.

Die in Tab. 3.6 und 3.7 wiedergegebene Heidelberg-Klassifikation von 1997 unterteilt in hereditäre und sporadische Nierenzellkarzinome und berücksichtigt Histologie und Gendefekte.

Bei **sporadischen Klarzellkarzinomen** und der hereditären **von-Hippel-Landau-Krankheit** liegt ein Defekt des von-Hippel-Landau-Gens vor. Die **von-Hippel-Landau-Krankheit** ist durch **retinale Angiome** und **Angioblastome des Nervensystems** gekennzeichnet und häufig, aber nicht regelmäßig mit einem **renalen Klarzellkarzinom** assoziiert. Demnach ist das **defekte VHL-Gen** für die Entstehung des Klarzellkarzinoms zwar eine notwendige, aber keine hinreichende Bedingung. Bei der VHL-Krankheit wird ein mutiertes Allel vererbt. Wenn das zweite Allel somatisch mutiert, bricht die Krankheit aus. Voraussetzung für die Entstehung sporadischer Klarzellkarzinome ist eine somatische Mutation beider Allele des VHL-Gens. Mit dem VHL-Gen fällt sein Genprodukt aus, das VHK-Protein (pVHL), das eine Tumorsuppressorfunktion ausübt. Es supprimiert die Hypoxie-induzierbaren Gene, die für diverse Wachstumsfaktoren kodieren: VEGF (vascular endothelial growth factor), TGF-α (transforming growth factor), PDGF-β (platelet-derived growth factor β), GLUT-1 (glucose transporter) und EPO (Erythropoetin). Diese Faktoren begünstigen das Tumorwachstum, VEGF speziell die für das Wachstum notwendige Vaskularisierung des Tumors. Aktiviert werden die Hypoxie-induzierbaren Gene durch den Hypoxie-induzierbaren Faktor HIF, der aus den Untereinheiten HIF-α und HIF-β besteht. Beide lagern sich im Komplex den Hypoxie-induzierbaren Genen an. HIF-α unterliegt der Regulation durch das pVHL. In Anwesenheit von Sauerstoff werden zwei Prolinreste im HIF-α hydoxyliert. Das ist für pVHL das Signal, HIF-α zu binden und von Proteasen zerstören zu lassen. In Abwesenheit von Sauerstoff unterbleibt die Hydroxylierung und damit die Zerstörung von HIF-α. Es übt dann zusammen mit HIF-β seine Funktion aus, die hauptsächlich darin besteht, eine Gefäßneubildung und die Erythropoesesteigerung zu induzieren. Bei einem Fehlen des pVHL wird HIF unkontrolliert wirksam und die Tumorgenese gefördert. Der Effekt des HIF auf die Erythropoese macht verständlich, dass Klarzellkarzinome nicht selten mit einer Polyglobulie assoziiert sind.

Die bei Patienten mit **familiärem renalem Klarzellkarzinom** nachgewiesene Translokation des Chromosoms 3p an der fragilen Position 3p14 bewirkt wahrscheinlich ebenfalls einen Ausfall des pVHL.

Bei 75% der **Papillarzellkarzinome** liegt eine Verdoppelung des Chromosoms 7 vor, auf dem das Protoonkogen MET lokalisiert ist. Das selten vorkommende hereditäre papilläre Nierenkarzinom hat einen autosomal-dominanten Erbgang und einen Defekt am Chromosom 7, der das Gen für die Rezeptor-Tyrosinkinase MET betrifft. Einige sporadische papilläre Nierenzellkarzinome haben chromosomale Translokationen am Chromosom Xp11.2, die das TEF3-Gen betreffen, dessen Genprodukt in Beziehung zum Protoonkogen-Produkt c-myc steht. Patienten mit dem hereditary leiomyomatosis and renal-cell cancer(HLRCC-)-syndrome neigen zu kutanen und uterinen Leiomyomen und papillären Nierenzellkarzinomen. Letztere metastasieren früh und sind sehr aggressiv. Der genetische Defekt betrifft das FH-Gen, das für die Fumarathydrase kodiert, ein Enzym des Krebszyklus.

Chromophobe Nierenzellkarzinome gehen von den Zwischenzellen des Typs A der Sammelrohre aus und haben nach der Resektion eine gute Prognose. **Onkozytome** entstehen aus den Zwischenzellen des Typs B der Sammelrohre. Es sind benigne Tumoren, die aber unter Malignomverdacht reseziert werden. Das 1977 beschriebene **Birt-Hogg-Dubé-Syndrom** ist eine seltene autosomal-dominant vererbte Krankheit mit Haarfollikel-Hamartomen (Fibrofollikulom) im Gesicht und am Hals. In 15% der

Tabelle 3.6. Klassifikation der sporadischen Nierenzellkarzinome

Histologie	Inzidenz (%)	Gendefekt
Konventionell (Klarzelltyp)	75	VHL (60%)
Papillär	12	MET (13%) TFE3 (<1%)
Chromophob	4	
Onkozytär	4	
Sammelrohr	<1	
Unklassifiziert	4	

Tabelle 3.7. Nierenzellkarzinome in einem hereditären Syndrom

Histologie	Syndrome	Gendefekt
Konventionell (Klarzelltyp)	VHL-Krankheit FCRC Hereditäre Paragangliome	VHL Chromosom-3p-Translokation SDHB
Papillär	HPCR	MET HLRCC FH
Chromophob	Birt-Hogg-Dubé-Syndom	BHD
Onkozytär	Birt-Hogg-Dubé-Syndrom	BHD

VHL = von-Hippel-Landau, FCRC = familial clear cell renal cancer, SDHB = succinate dehydrogenase B, HPRC = hereditary papillary renal carcinoma, HLRCC = hereditary leiomyomatosis and renal cancer, FH = fumarate hydratase

Fälle ist es mit multiplen renalen Tumoren assoziiert. Meistens sind es chromophobe Karzinome oder Mischformen mit chromophobem und onkozytärem Anteil. Der genetische Defekt betrifft das BHD-Gen. Es kodiert für das Protein Folliculin, das wahrscheinlich als Tumorsuppressor wirkt.

Klinik. Die Häufigkeitsverteilung der Symptome bei Nierenkarzinomen ist in Tab. 3.8 aufgeführt.

Nierenkarzinome können in die Nachbarschaft ausbrechen und Schmerzen verursachen. Fernmetastasen befallen Lunge, Lymphknoten, Knochen und Gehirn.

Diagnostik. Viele, insbesondere asymptomatische Tumoren werden bei der routinemäßigen Oberbauchsonographie erfasst. Zum **diagnostische Programm** gehören: CT bzw. MRT der Niere (Abb. 3.32), des Abdomens und der Lunge, auch des Gehirns und des Skeletts bei Metastasenverdacht. Tumormarker sind nicht hilfreich.

Das Staging der Nierenkarzinome ist der Tab. 3.9 zu entnehmen.

Therapie.

Operation

Einzige Heilungschance bietet die radikale Nephrektomie, bei der Nierenfaszie und regionale Lymphknoten mitentfernt werden. Im Stadium IV verspricht die Nephrektomie entgegen früheren Annahmen keine Verlangsamung des Metastasenwachstums, sie kann aber wegen lokaler Probleme (Blutungen, Schmerzen, paraneoplastische Phänomene) indiziert sein. Bei Tumorbefall solitärer Nierenanteile kann eine partielle Nephrektomie in Frage kommen evtl. mit extrakorporaler Durchführung des Eingriffs und Reimplantation der Niere in die Fossa iliaca. Solitäre Spätmetastasen in Lunge, Knochen und Gehirn werden bei gutem Allgemeinzustand des Patienten nicht selten chirurgisch entfernt, wenn davon eine Lebensverlängerung zu erwarten ist oder die Beseitigung erheblicher Beschwerden und Ausfallserscheinungen. Die Nephrektomie kann auch laparoskopisch durchgeführt werden.

Immuntherapie

Der Einsatz von Interferon, Interleukinen und TNF-α hat die Erwartungen nicht erfüllt.

Strahlentherapie

Anwendung bei inoperablen Patienten mit Schmerzen oder Obstruktionen. Ansprechrate unter 50% (nicht kurativ).

Chemotherapie

Wegen hoher multipler Resistenz des Tumorgewebes Ansprechrate mit 4–6% äußerst gering.

Biologische Therapie

Etwa 14% der Fälle mit metastasierendem Klarzellkarzinom sprechen auf Interferon-α an. Eine weitere Option ist Interleukin-2, mit Ansprechraten von ca. 20%, das aber nicht von allen Patienten vertragen wird. Weitere Methoden, auch die Stammzellentransplantation (mit Graft-versus-Tumor-Effekt) sind im Stadium der Erprobung.

Tabelle 3.8. Häufigkeit der Symptome bei Nierenkarzinomen

Symptom	Häufigkeit (%)
Hämaturie	50
Flankenschmerz	50
Palpabler Tumor	40
Anämie	40
Gewichtsverlust	35
Fieber	20
Hypertonie	37
Hyperkalzämie	6
Polyzysthämie	<5

3.11.2 Karzinome der Harnblase und Ureteren

Epidemiologie. Nach der Häufigkeit unter den Tumoren stehen Harnwegskarzinome bei Männern an 4., bei Frauen an 9. Stelle.

Tabelle 3.9. Staging der Nierenkarzinome (AJCC 1998)

Stadium	Größe und Ausbreitung	5-Jahresüberlebensrate (%)
I	– Tumor innerhalb der Nierenkapsel – größter Tumordurchmesser <7 cm	95
II	– Tumor auf die Niere beschränkt – größter Durchmesser >7 cm	88
III	– Tumorbefall großer Venen oder der Nebenniere – Tumor innerhalb der Gerota-Faszie oder Befall der 1. regionalen Lymphknoten	95
IV	– Tumor jenseits der Gerota-Faszie – Lymphknotenbefall >1. Region	

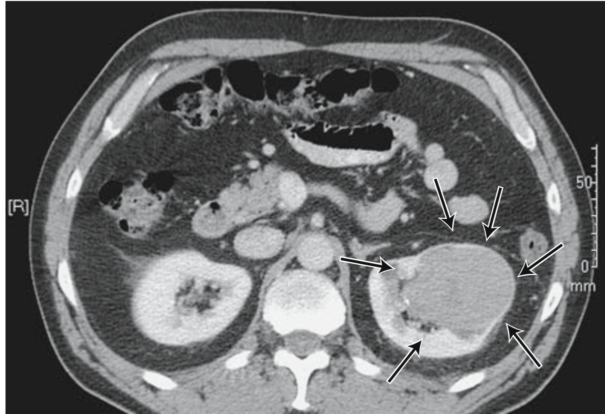


Abb. 3.32. Nierentumor links (Pfeile) im Computertomogramm (Sammlung S. Schneider, ATOS-Klinik Heidelberg)

In Deutschland wurden im Jahr 2000 5977 Todesfälle an Harnblasenkarzinom registriert.

Ätiologie. Kanzerogene Substanzen spielen eine maßgebliche Rolle, speziell aromatische Amine, für die es berufliche Expositionen bei der Herstellung folgender Produkte gibt: Anilinfarben, Textilienfarben, Gummi, Plastik und Feueranzünder. Weitere Risikogruppen: Zigarettenraucher, Laborarbeiter, Arbeiter in Gasfabriken und Kläranlagen. Hoch ist das Risiko bei chronischer Behandlung mit Cyclophosphamid und Bilharziose.

Pathologie. Die meisten Tumoren gehen vom mehrschichtigen Epithel der Harnblase und Uretheren aus, dem sog. Urothel. Der Karzinombefall der Harnleiter ist selten. Adenokarzinome haben nur einen Anteil von 5%. Die Urothelkarzinome entstehen oft multizentrisch und weisen eine Anzahl von Chromosomenanomalien (Verlust von Chromosom 9) und Mutationen am Tumorsuppressorgen p53 auf. Am häufigsten sind die papillären Läsionen. Sie haben eine niedrige Malignität, aber eine Rezidivrate von 60%. Carcinoma in situ (CIS) haben dagegen einen erheblichen Malignitätsgrad und sind Vorläufer der bösartigen die Muskularis infiltrierenden Karzinome.

Staging (UICC/TNM):
- **T1-Tumoren:** Auf das Urothel beschränkt. 5-Jahresüberlebenszeit 75%.
- **T2-Tumoren:** Infiltrieren die oberflächlichen Muskeln. 5-Jahresüberlebenszeit 40–50%.
- **T3-Tumoren:** Ausdehnung in die tiefen Muskelschichten und durch die Blasenwand.
- **T4-Tumoren:** Ausdehnung in die angrenzenden Organe.

Metastasenbefall: Becken- und paraaortale Lymphknoten, Lungenfelder, Leber, Knochen.

Klinik. Makrohämaturie, häufige Blasenentleerungen, Dysurie und Metastasensymptome.

Diagnostik. Urinuntersuchung auf Blut und Bakterien. Zystoskopie mit Biopsie. Ausscheidungsurographie zur Darstellung von Nierenbecken und Urether. CT des Abdomens und der Lunge zum Metastasennachweis. Die lokale Ausbreitung wird genauesten mit der Kernspintomographie (MRT) erfasst.

Therapie.
Oberflächliche Tumoren (T1): Endoskopische Resektion, auch bei Rezidiven. Anschließend intravesikale Behandlung mit Instillation von BCG (Bacillus-Calmette-Guerin), Mitomycin C oder Doxorubicin, evtl. externe Radiotherapie.

Muskelinvasive und lokale Tumoren: Radikale Radiotherapie oder radikale Zystektomie mit orthotoper Ersatzblase, die aus distalem Ileum gebildet wird.

Metastasen: Palliative Polychemotherapie mit Cisplatin, Methotrexat und Vinblastin.

4 Krankheiten der Verdauungsorgane

4.1 Gastroenterologische Aspekte der Mundhöhle

4.1.1 Kauapparat

Kaufunktion

- **Zerkleinerung der Speisen:** Ermöglicht das Schlucken, vergrößert die Oberfläche für den Angriff der Verdauungsenzyme, entlastet den Magen in seiner motorischen Funktion.
- **Aufschließen roher Gemüse und Früchte:** Zerstörung unverdaulicher Zellulosemembranen.
- **Durchmischen der Speisen mit Speichel:** Verbessert Homogenisierung, Gleitfähigkeit und orale Stärkeverdauung.
- **Reflektorische Stimulation der Magensekretion:** Über den N. vagus.

Kauinsuffizienz

Ursachen: Zahnverlust, schlecht sitzende Prothesen, Dysgnathie, Erkrankungen der Kiefergelenke.

Folgen: Gewichtsverlust durch Störung der Nahrungsaufnahme. Nur geringe Störung der Nahrungsausnutzung, keine Gastritis.

4.1.2 Speicheldrüsen

Normale Speichelsekretion

Tagesmenge: 100–1500 ml.

Zusammensetzung: Mischung aus serösem (Gl. parotis, Gl. submaxillaris) und mukösem (Gl. submaxillaris, Gl. sublingualis, Gl. buccalis) Sekret:

- **Wirkstoff:** Ptyalin (α-Amylase).
- **Elektrolyte:** Natrium (15 mval/l) und Chlorid (15 mval/l) sind niedriger als im Plasma, Kalium (30 mval/l) und Bikarbonat (50–90 mval/l) deutlich höher konzentriert als im Plasma.
- pH 6,0–7,4 (Optimum der Ptyalinwirkung).

Funktion: Reinigung und Befeuchtung der Mundschleimhaut, partielle Stärkeverdauung im Mund und im Magen, Neutralisation von Magensalzsäure im Ösophagus nach Reflux.

Nervale Steuerung: Alle sekretorischen Impulse kommen aus den Nuclei salivatorii in der Medulla oblongata.

Reflektorische Stimulation: Taktile und chemische Reizung der Zungen- und Mundschleimhaut, Irritationen von Magen und oberem Dünndarm.

Einfluss höherer Zentren: Hemmung und Steigerung der Speichelsekretion nach individueller Geruchs- und Geschmacksbewertung.

Sialorrhö (Hypersalivation)

Ursachen: Irritationen im Mundhöhlenbereich (Zahnaffektionen, Entzündungen, Verletzungen, Tumoren), Vagusreizung bei gastrointestinalen Irritationen, Medikamente (Cholinergika, jodhaltige Expektoranzien, Opiate), psychische Störungen, Morbus Parkinson.

! Verstärkter Speichelfluss kann durch Schluckstörungen vorgetäuscht werden (nach Insult).

Therapie: Behandlung des Grundleidens. Symptomatisch wirken Atropin und Belladonnaextrakte. In psychiatrischen Fällen sind trizyklische Antidepressiva indiziert.

Xerostomie (Mundtrockenheit)

Ursachen: Mundatmung (behinderte Nasenatmung, Schwerkranke), Exsikkose (Fieber, entgleister Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz), Speicheldrüsenaffektionen (Sialolithiasis, Strahlenschäden, Sjögren-Syndrom), psychische Störungen (Angst, Schreck, Neurosen), Medikamente (Clonidin, Phenothiazine, Antidepressiva, Atropin, Scopolamin, Antihistaminika).

Therapie: Ausschaltung der Ursache. Symptomatische Behandlung mit Mundspülungen, Thymol- oder Glycerinpinselung, 1–2%ige Methylzellulose. Bei psychogener Ursache psychiatrische Betreuung.

4.1.3 Lippen- und Mundschleimhaut

Cheilosis

Trockene, schuppende Lippen mit schmerzhaften Rhagaden, die sekundär infiziert sein können (Cheilitis).

Ursachen. Mangel an Vitamin B_2 oder Eisenmangel. Davon sind allergische Cheilitiden (durch Kontakt- oder Photoallergien) und die Cheilitis abrasiva (Präkanzerose) abzugrenzen.

Therapie. Zur Behandlung verdünnte Kortikoidlösung mit einer fetten Salbe als Grundlage mischen.

Mundwinkelrhagaden (Faulecken, Anguli infectiosi)

Mazerationen in den Mundwinkeln, oft schmerzhaft mit entzündlichen Veränderungen (mikrobielle Infektion, Ekzem).

Ursachen. Lokal, wie fehlerhafte Prothesen oder allgemein, z.B. resistenzmindernde Krankheiten, Eisen- und Vitaminmangel.

Therapie. Ausschaltung der Ursachen. Behandlung mit antibiotischen oder antimykotischen Salben.

Ulzeröse Affektionen

Aphthosis

Ätiologisch ungeklärt, ist jedoch nicht infektiös. Sehr verbreitet, bei Frauen häufiger. Chronische, über Jahre und Jahrzehnte rezidivierende Stomatitis mit schmerzhaften, linsengroßen fibrinbedeckten Ulzera, die einen schmalen roten Entzündungssaum aufweisen. Befällt im Gegensatz zu Herpesläsionen nicht die ke-

ratinisierte, immobile Mukosa (Zahnfleisch, harter Gaumen). Spontanheilung in 10–14 Tagen ohne Narben.

Therapie. Lokale Glukokortikoidapplikation, Spülungen mit Tetrazyklinlösung (250 mg/10 ml Wasser).

Herpes-Virus-Infektionen

Manifestation als Primärinfektion und als Rezidive.

Akute Gingivostomatitis herpetica: Primärinfektion überwiegend im Kindesalter.

Klinik. Symptome sind Fieber, zervikale Lymphknotenschwellung, Bläschen und Krusten an den Lippen, druckempfindliche ulzerierende Bläschen an der Mundschleimhaut, hyperplastische Gingivitis. Spontanheilung in 10–14 Tagen.

Therapie. Symptomatisch mit Paracetamol und lokalen Anästhetika. In schweren Fällen und bei Immunsupprimierten Aciclovir (5-mal 200 mg/Tag per os).

Herpes labialis: Rezidiv der Herpesinfektion (endogen?), das wiederholt auftreten kann.

Klinik. Keine Allgemeinsymptome. Bläschen- und Krustenbildung an der Haut-Lippenrot-Grenze nach vorausgehendem Brennen. Disposition durch Allgemeininfektionen, Zahnbehandlung, Klimabelastungen. Abheilung in 8–14 Tagen.

Therapie. Aciclovir als Salbe, in schweren Fällen per os (5-mal 200 mg/Tag).

Herpangina

Fieberhafte, bei Kindern epidemisch auftretende Infektion mit Coxsackie-A-Viren.

Klinik. Kleine graue papulovesikuläre Läsionen bevorzugt an den Tonsillenfalten und dem weichen Gaumen. Aus ihnen entstehen flache Ulzera von 5 mm Durchmesser. Virusnachweis aus den Läsionen oder serologisch.

Therapie. Symptomatisch.

Syphilis

Im Primärstadium 4–6 Wochen nach der Inokulation ausgestanztes Lippengeschwür. Im Sekundärstadium nach 6–12 Wochen grau-weiße Ulzera der Mundschleimhaut. Im Tertiärstadium ulzerierende Granulome, schmerzlos, Perforation des weichen Gaumens.

Blutkrankheiten

Persistierende, schmerzhafte nekrotische Ulzera in der Mundschleimhaut bei Agranulozytose, Leukämie und Panmyelophthise.

Candidiasis (Moniliasis, Soor)

Ursachen. Befall mit dem Sprosspilz Candida albicans bei herabgesetzter Infektresistenz durch schwere Allgemeininfektionen, entgleisten Diabetes mellitus, Antibiotika- und Zytostatikatherapie, Immunopathien oder unter Glukokortikoiden.

Klinik. Schmerzlose stippchenförmige weiße Belege an der Wangenschleimhaut und am weichen Gaumen. Sie lassen sich abschaben und haben einen rötlichen leicht blutenden Untergrund. Übergreifen auf den Ösophagus und Candidasepsis möglich.

Therapie. Fluconacol 100–200 mg/Tag p.o. oder Lokalbehandlung mit Nystatin-Suspension.

4.1.4 Zunge

Belegte Zunge

Weißgrauer Zungenbelag, besteht aus abgeschiedenem Keratin der filiformen Papillen, Bakterien, Pilzen und Speiseresten. Wird durch Mundpflege Mundfeuchtigkeit und die abrasive Wirkung des Kauens grober Nahrungsbestandteile entfernt. Geringer morgendlicher Zungenbelag ist physiologisch. Verstärkter Zungenbelag entsteht durch Nahrungskarenz, schlackenarme Kost, Mundtrockenheit und wird durch Rauchen begünstigt. **Schwarze Haarzunge:** fadenförmige Verlängerung der filiformen Papillen mit Keratinverfärbung durch chromogene Bakterien.

Therapie. Mundpflege und Nystatin, bei Haarzunge Nikotinamid.

Trockene Zunge

Austrocknung der Zungenschleimhaut bei allgemeiner Exsikkose, Mundatmung und Störungen der Speichelsekretion. Trockene Zungen sind meistens belegt.

Glatte rote Zunge

Zungenatrophie durch mangelhafte Regeneration der filiformen und fungiformen Papillen, deren Mauserungsrate hoch ist.

Ursachen. Eisenmangel, Vitamin-B_{12}- und Folsäuremangel, Mangel an Vitamin-B-Komplex, Antibiotika- und Zytostatikatherapie, Malabsorption, Urämie, Leberzirrhose.

Lingua geographica: Ätiologisch unklare, gutartige, reversible Atrophie der filiformen Papillen in wandernden Arealen der Zunge mit Bildung von dunkelroten Flecken.

Glossodynie

Begleitsymptom atrophischer Zungenveränderungen. Weitere Ursachen sind defekte Zähne, Aphthen, Gewürze, Tabak, Ent-

zündungen, unverträgliche Medikamente. In 25% der Fälle liegt eine psychogene Störung zugrunde.

Schlechter Mundgeschmack

Lokale Ursachen sind Zahn- und Zahnfleischaffektionen (Gingivitis), Prothesen, Mundtrockenheit mit Zungenbelag, Entzündungen, Tumorzerfall, Tonsillendetritus, Medikamente. Bittergeschmack ist kein Hinweis auf Gallenwegserkrankung. Viele abnorme Geschmackssensationen sind psychogen.

4.1.5 Halitosis

Definition. Schlechter Geruch der Atemluft aus Mund (Foetor ex ore) und Nase.

Ursachen.
Geruchsstoffe aus Lunge oder Atemwegen: Foetor bei Ausatmung aus Mund und Nase.
- **Azetongeruch:** diabetische Ketoazidose
- **fruchtiger Geruch:** Coma hepaticum
- **Geruch nach Ammoniak:** Urämie
- **foetider Geruch:** bei Bronchiektasen, Bronchial- und Kehlkopfkarzinom
- **foetide Nasenluft:** bei Ozaena.

Geruchsstoffe aus dem Mund: Foetor nur bei Ausatmung durch den Mund, nicht bei Ausatmung durch die Nase wahrnehmbar. Zersetzungsprodukte bei Karies, mangelhafter Zahnpflege, Paradontose, Gingivitis, Stomatitis, Tonsillitis.

Geruchsstoffe aus Ösophagus und Magen: Ist trotz Annahme vieler Patienten selten, da der obere Ösophagussphinkter in Ruhe verschlossen und der Ösophagus kollabiert ist. Nur bei Aufstoßen Foetor der Nasen- und Mundluft (Ösophagusdivertikel, zerfallende Tumoren, Achalasie, Pylorusstenose).

Therapie. Behandlung der Grundkrankheit. Foetor ex ore unklarer Ursache meist durch bakterielle Enzymwirkungen bedingt und durch intensive Mundpflege zu beseitigen.

4.2 Speiseröhre

4.2.1 Anatomie und Funktionen

Die Speiseröhre hat überwiegend **motorische Funktionen.** Sekretion und Resorption sind unbedeutend. Der kontraktile **Muskelschlauch mit Plattenepithelauskleidung** dient dem Nahrungstransport vom Pharynx zum Magen. Er besitzt am oberen und unteren Ende komplex regulierte Verschlüsse, die sich nur beim Schluckakt öffnen. Der obere Sphinkter verhindert das Eindringen von Atemluft, der untere den Rückfluss von Mageninhalt.

Anatomie

Oberer Ösophagussphinkter

Quer gestreifter hemizirkulärer Muskel am oralen Ösophagusende (M. cricopharyngeus). Tonische Dauerkontraktion im Ruhezustand und Relaxation beim Schluckakt werden zentralnervös über motorische Vagusfasern gesteuert.

Tubulärer Ösophagus

Der ca. 20 cm lange tubuläre Ösophagus wird proximal vom M. cricopharyngeus und distal vom unteren Ösophagussphinkter begrenzt. Er besitzt eine äußere Längsmuskel- und innere Zirkulärmuskelschicht. Die Längsmuskulatur setzt am Krikoid an und lässt einen dorsalen Bereich offen (Laimer-Dreieck), der die Schwachstelle für die Entwicklung eines Zenker-Divertikels darstellt.

Die Muskulatur des proximalen Drittels ist quer gestreift und wird somatomotorisch über den N. ambiguus des N. vagus innerviert, die sensorische Innervation erfolgt über den N. trigemi-

nus und den N. tractus solitarius. Die distalen zwei Drittel sind glattmuskulär. Sie haben eine autonome Innervation durch einen intrinsischen intramuralen Plexus, der extrinsisch-motorisch vom Vagus und Sympathikus innerviert wird. Die vagale Innervation erfolgt über präganglionäre Fasern aus dem Nucleus dorsalis der N. vagus, die im Plexus auf postganglionäre Neurone umgeschaltet werden. Die sympathische Innervation besorgen postganglionäre Sympathikusfasern (von T5 und T6 bzw. T6–T10 für den unteren Ösophagussphinkter), die ihren Weg über das Ganglion cervicale superficiale, über zervikale und thorakale sympathische Ganglien und über das Ganglion coeliacus nehmen. Die sensorische Innervation erfolgt parasympathisch und sympathisch. Die parasympathischen Nerven kommen vom Ganglion nodosum.

Unterer Ösophagussphinkter

Dieser am gastroösophagealen Übergang lokalisierte Sphinkter ist mehr physiologisch als anatomisch durch einen kontrahierten Muskelring aus glatter Längs- und Zirkulärmuskulatur charakterisiert. Der Ösophagus ist im Hiatus mit einer Membran aus der oberen und unteren Zwerchfellfaszie verschiebbar verbunden (phrenodiphragmale Membran). Der diaphragmale Sphinkter verstärkt den unteren ösophagealen Sphinkter beim intraabdominalen Druckanstieg (tiefe Inspiration, Husten).

Schluckakt

Orale Phase: Transport der Nahrung von der Mundhöhle in den Pharynx durch willkürlichen Druck mit der Zunge. Bei der Passage des Rachenrings (schlucksensible Zone) wird das Schluckzentrum in der Medulla oblongata erregt.

Pharyngeale Phase: Transport der Nahrung vom Pharynx in den Ösophagus durch den unwillkürlich ablaufenden Schluckreflex: Abdichtung des hinteren Naseneingangs durch Retraktion des Gaumensegels und koordinierte Erschlaffung des oberen Ösophagussphinkters.

Ösophageale Phase: Transport der Nahrung durch den Ösophagus in den Magen.

- **Primäre Peristaltik:** Fortsetzung der durch das Schlucken ausgelösten pharyngealen Kontraktionswelle. Beginn ist die Öffnung des oberen Ösophagussphinkters, anschließend durchläuft die Kontraktionswelle den Ösophagus in seiner ganzen Länge. Programmierung durch das Schluckzentrum. Flüssigkeiten passieren den Ösophagus in aufrechter Körperhaltung schneller als die primäre Peristaltikwelle und sammeln sich im distalen Ösophagus an, bis die Peristaltikwelle dort eintrifft. Bei schnellem Trinken läuft die Flüssigkeit gleich in den Magen ab. Die primäre Peristaltik wird dabei bis nach dem letzten Schluck unterdrückt.
- **Sekundäre Peristaltik:** Ein Kontraktionsring entsteht durch Wanddehnung unmittelbar über stecken gebliebenem Bissen und durchläuft die Speiseröhre bis zur Kardia. Ergänzt die primäre Peristaltik und entfernt Material, das durch Reflux aus dem Magen in die Speiseröhre gelangt.

Relaxation des unteren Ösophagussphinkters: Sie erfolgt mit Beginn der primären und sekundären Peristaltik auf reflektorischem Weg.

4.2.2 Untersuchungsmethoden

Endoskopie/Videoskopie

Ösophagoskopie mit flexiblen Glasfaserendoskopen ohne Narkose. Gezielte Zangenbiopsie oder Abstriche mit der Zytologiebürste.

Röntgenuntersuchung

Standardmethode

Durchleuchtung und Aufnahmen nach Füllung mit Bariumbrei, bei Aspirationsgefahr mit wasserlöslichem Kontrastmittel Gastrografin. **Beurteilung** von **Peristaltik, Dehnbarkeit, Wandkonturen und Schleimhautrelief.**

Spezialmethoden

Dazu gehören:

- röntgenkinematographische Aufzeichnung des Peristaltikablaufs
- Doppelkontrastuntersuchung mit Luft
- Injektion von Spasmolytika zur Unterscheidung von Spasmen und Strikturen
- Spiral-CT zur Darstellung tumoröser Veränderungen und Nachbarschaftsbefall.

Endosonographie

Radiale bzw. lineare Schallköpfe liefern Querschnittsbilder des Ösophagus auf denen Läsionen an der Oberfläche und in allen Wandschichten sowie penetrierende Veränderungen zu erkennen sind. Wichtig zur Erfassung subepithelialer Läsionen (z.B. Myome) bzw. zum T- und N-Staging bei Ösophagus-Kardia-Karzinomen.

Motilitätsuntersuchungen (Ösophagusmanometrie)

Simultane Messung der Drucke in verschiedenen Ösophagusabschnitten mit flüssigkeitsdurchströmten Kathetern oder elektronischen Druckaufnehmern, die mit Druckwandler und Registriergerät verbunden sind. Erfasst werden Ruhetonus der Sphinkter, primäre und sekundäre Peristaltik, tertiäre Kontraktionen und die Relaxation des unteren Ösophagussphinkters. Wichtig für die Diagnose von Achalasie, diffusem Ösophagusspasmus und Sklerodermie.

Intraösophageale pH-Metrie

Langzeit-pH-Messung im distalen Ösophagus 5 cm oberhalb des unteren Sphinkters mit einer Glaselektrode oder Antimonelektrode zur Erfassung und quantitativen Bestimmung von saurem Reflux aus dem Magen (pH <4 über 24 Stunden Messzeit).

4.2.3 Funktionelle Störungen und Beschwerden

Dysphagie

Definition. Schwierigkeiten beim Schlucken durch Störungen der Schluckbewegungen oder Passagehindernisse bzw. Schmerzen beim Schlucken (Odynphagie).

Oropharyngeale Dysphagie

Störungen der ersten und zweiten Schluckphase durch:
- **Neuromuskuläre Erkrankungen:** Zerebrale Insulte, amyotrophische Lateralsklerose, multiple Sklerose, Syringomyelie, Myasthenia gravis, Muskeldystrophie, Botulismus, Diphtherie, Morbus Parkinson. Das Schlucken fester Bissen gelingt erst nach wiederholten Versuchen oder gar nicht. Geschluckte Flüssigkeit fließt aus der Nase zurück oder löst durch Aspiration Hustenanfälle aus.
- **Entzündungen und Tumoren im Mund-Rachen-Bereich:** Stomatitis, Tonsillitis, Pharyngitis, Abszesse, Geschwülste. Bei Beginn des Schluckaktes treten Schmerzen auf.
- **Kehlkopferkrankungen:** Tuberkulose, Tumoren, übergreifende Schilddrüsenprozesse. Durch Fixierung wird die Aufwärtsbewegung des Kehlkopfes beim Schluckakt behindert.

Ösophageale Dysphagie

Störungen der dritten (ösophagealen) Schluckphase.

Ursachen.
Akute Dysphagie: Verätzungen oder Verletzungen der Speiseröhre, durch Fremdkörper und tabletteninduzierte Ulzera.

Chronische Dysphagie: Bei Ösophaguskarzinom (Hauptursache nach dem 45. Lebensjahr), peptischer Ösophagitis mit Strukturen, Achalasie, diffusem Ösophagusspasmus, Schatzki-Ring, Hiatushernien, Zenker-Divertikel, gutartigen Tumoren, Sklerodermie, Aortenaneurysmen, übergreifenden Mediastinalprozessen.

Klinik. Druckgefühl oder Verkrampfung hinter dem Brustbein oder im Epigastrium mit dem Empfinden, dass der Bissen stecken geblieben ist. Durch Nachtrinken Erleichterung. Bei Schleimhautläsionen Schmerzen. Bei progredienter Stenosierung zuerst intermittierende, später permanente Schluckstörungen, selbst bei flüssig-breiiger Kost. Schließlich Regurgitation des Geschluckten.

Differenzialdiagnosen. Dysphagiesymptome treten nur innerhalb von 15 Sekunden nach der pharyngealen Schluckbewegung auf. Beschwerden die später oder unabhängig vom Essen einsetzen (Pseudodysphagie) haben andere Ursachen (z.B. Angina pectoris, nervös bedingtes Globusgefühl, gastroösophagealer Reflux).

Sodbrennen

Definition. Warmes, brennendes Gefühl hinter dem Brustbein, das sich zum Schmerz steigern kann.

Ursache. Verursacht durch gastroösophagealen Reflux sauren Mageninhalts. Das unverhornte Plattenepithel des Ösophagus ist im Gegensatz zur Magenschleimhaut säureempfindlich.

Nichtkardialer Thoraxschmerz (NCCP)

Der nichtkardiale Thoraxschmerz oder »noncardiac chest pain« (NCCP) wird durch Ösophagusspasmen bei saurem Reflux, Schleimhautläsionen und Hernien ausgelöst.

! Mit Angina pectoris zu verwechselnde Schmerzen. Differenzialdiagnostisch ist der Ausschluss von Herzerkrankungen wichtig.

Regurgitation

Definition. Passiver Rückfluss von Ösophagus- oder Mageninhalt in die Mundhöhle ohne Anstrengung und Brechreiz.

Vorkommen: bei Ösophagusstenosen und -divertikeln, Achalasie und bei gastroösophagealem Volumenreflux mit Relaxation des oberen Ösophagussphinkters.

Aufstoßen

Definition. Ruckartige Regurgitation von geschluckter Luft aus dem Magen oder der Speiseröhre.

Vorkommen. Häufiges Aufstoßen bei Aerophagie (nervöses Luftschlucken), bei der ein Teil der geschluckten Luft gar nicht in den Magen gelangt, sondern aus dem Ösophagus zurückfliegt.

Singultus (»Schluckauf«)

Definition. Es handelt sich um Zwerchfellkontraktionen, gefolgt von einem Glottisverschluss während eines Einatmungsversuches. In der Regel selbstlimitierend. Kann aber in Einzelfällen über Tage und Wochen persistieren.

Ursachen. Meistens wird keine Ursache gefunden. Gelegentlich ist der Singultus jedoch Symptom einer ernsten Erkrankung.

Vorkommen. Bei zentralnervösen Erkrankungen (Schlaganfall, Enzephalitis, Hirntumor), Urämie, Herpes zoster und bei pleuralen und abdominalen Erkrankungen, die das Zwerchfell irritieren. Ein prolongierter Singultus kann auch psychogen bedingt sein.

Therapie. Meistens spontane Rückbildung. Standardisierte Therapiekonzepte liegen nicht vor, so dass sich Erfahrungen auf Einzelberichte stützen. Hilfreich können Pharyngxstimulation, Atemtechniken oder Vagusstimulation (Eiswasser, Zuckerlösungen, Karotismassage) sein. Auch Pharmaka mit zentralnervöser

Wirkung (Neuroleptika, Gabapentin) und Muskelrelaxanzien (Baclofen) können den Singultus beenden.

4.2.4 Lageanomalien

Hiatushernien

Definition. Teilweise bis totale Verlagerung des Magens durch den Hiatus oesophageus in den Thoraxraum.
Zu unterscheiden sind verschiedene Formen (Abb. 4.1):

- **Axiale Gleithernie:** Abdominaler Ösophagus, Kardia (Mageneingang) und ein Teil des Magenfundus sind entlang der Ösophaguslängsachse durch den Hiatus in das hintere Mediastinum verschoben.
- **Paraösophageale Hernie:** Ein Teil des Magenfundus ist bei normaler Position der Kardia neben dem Ösophagus durch den Hiatus in den Brustraum vorgefallen. Etwa ein Zehntel so häufig wie die axiale Hiatushernie. Zu 90% sind Frauen betroffen.
- **Mischhernie:** Kombination von axialer Hiatushernie und paraösophagealer Hernie. Seltene, extreme Variante: Thoraxmagen (upside-down-stomach) mit Rotation des vorgefallenen Magens um seine Längsachse und Umschlagen der großen Kurvatur nach kranial.

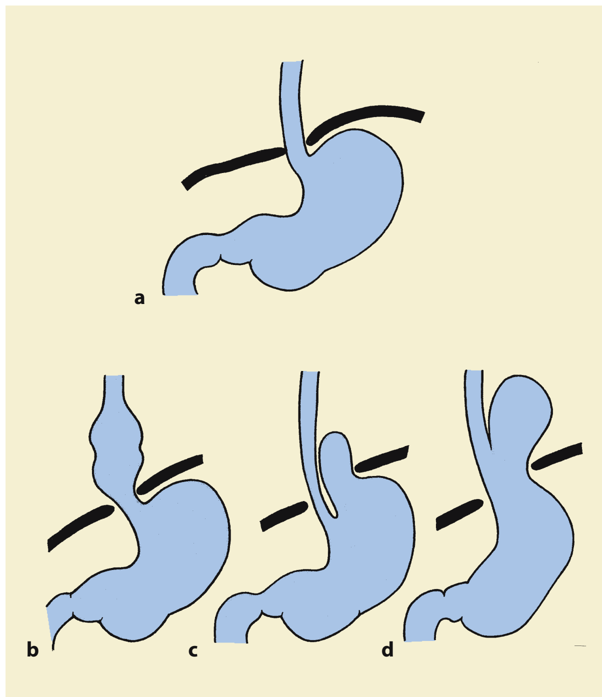


Abb. 4.1a–d. Hiatushernien. **a** normale Anatomie, **b** axiale, **c** paraösophageale, **d** Mischhernie

Ätiologie und Pathogenese. Lockerung der bindegewebigen Verankerung des Ösophagus im Hiatus (mit Hiatuserweiterung) durch folgende, evtl. zusammenwirkende Faktoren:

- **primäre Bindegewebeschwäche:** Konstitutionelle Anomalie, senile Atrophie der phrenoösophagealen Membran
- **Zug von oben:** vermehrte Längsspannung durch narbige Schrumpfung (sekundärer Brachyösophagus), Längskontraktion bei diffusem Ösophagusspasmus
- **Druck von unten:** Erhöhter Abdominaldruck bei Adipositas, Gravidität, Obstipation, Subileus, chronischem Husten, schwerem Heben und Tragen.

4.2.5 Motilitätsstörungen

Achalasie

Definition. Ätiologisch ungeklärte Erkrankung des Ösophagus mit Degeneration der hemmenden NO-haltigen Neurone im myenterischen Plexus, die eine Dilatation und Hypertrophie des tubulären Ösophagus zur Folge hat, da der Öffnungsreflex des unteren Sphinkters fehlt.

Pathophysiologie. Zu unterscheiden sind 2 Formen der Störung:

- **Tubulärer Ösophagus:** Aufhebung der primären und sekundären Peristaltik. Statt dessen nichtpropulsive, nur den Druck im Ösophagus steigernde tertiäre Kontraktionen, nach deren Intensität man zwischen **hypermotiler, hypomotiler** und **amotiler Achalasie** differenziert.
- **Unterer Ösophagussphinkter:** Unvollständige oder fehlende schluckreflektorische Relaxation bei normalem oder erhöhtem Ruhetonus. Öffnung des Sphinkters durch das Gewicht des Ösophagusinhalts und den intermittierenden Druckanstieg bei tertiären Kontraktionen. Passagebehinderung mit Rückstau und Ösophagusdilatation.

Die Abb. 4.2 zeigt verschiedene Stadien der Achalasie.

Vorkommen. Selten, etwa ein Fall auf 100.000 Personen. Häufigkeitsgipfel 4. bis 6. Lebensdekade.

Klinik. Dysphagie, initial oft für flüssige und feste Nahrung. Im Verlauf Nachlassen der Schmerzen, aber Verschlimmerung der Dysphagie und Regurgitation. Im Enstadium: maximale Ösophagusdilatation, Ernährungsstörungen; pulmonale Aspiration bei nächtlicher Regurgitation; erhöhtes Karzinomrisiko.

Diagnostik.
Endoskopie: Erste Maßnahme, um organische Ursachen auszuschließen. Typisch ist ein enggestellter unterer Ösophagussphinkter, der unter leichtem Druck überwunden werden kann. Häufig Dilatation und fehlende Kontraktion im tubulären Abschnitt, sowie retentionsbedingte entzündliche Schleimhautveränderun-

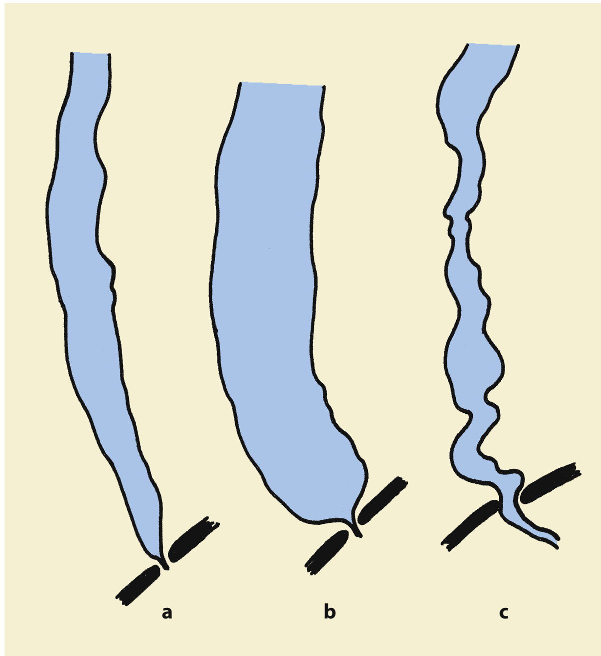


Abb. 4.2a–c. Achalasie. **a** Frühstadium, **b** Spätstadium, **c** diffuser Ösophagusspasmus

gen. Wichtigste Differenzialdiagnose sind Ösophagus-Kardia-Karzinome bzw. die Kardia infiltrierende Tumoren (Pseudoachalasie).

Biopsie: Bei Achalasie besteht ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms. Nachweis durch Biopsie bei verdächtigen Wandveränderungen.

Röntgenuntersuchung: Konische sektkelchartige Verjüngung der distalen Speiseröhre, dilatierter tubulärer Ösophagus, fehlender Öffnungsreflex des unteren Sphinkters beim Schluckakt mit verzögertem bzw. fehlendem Kontrastmittelübergang in den Magen. Tertiäre Kontraktionen der Ösophaguswand, stärkere Einschnürung bei der hypermotilen Form der Achalasie (vigoröse Achalasie).

Manometrie: Aperistaltik distal, tertiäre Kontraktionen (fakultativ), erhöhter intraösophagealer Ruhedruck, inkomplette Relaxation des unteren Sphinkters beim Schlucken.

Therapie. Endoösophageale Sprengung mit pneumatischem Dilatator unter Sicht des Auges oder Röntgenkontrolle (Abb. 4.3). In 85% der Fälle erfolgreich, aber hohe Rezidivrate (60%). Bei ungenügendem Resultat laparoskopische Kardiomyotomie mit Fundoplikatio (Rezidivprophylaxe). In Fällen, die nicht gedehnt und operiert werden können kommt die Injektion von Botulismustoxin in den unteren Ösophagussphinkter in Betracht.

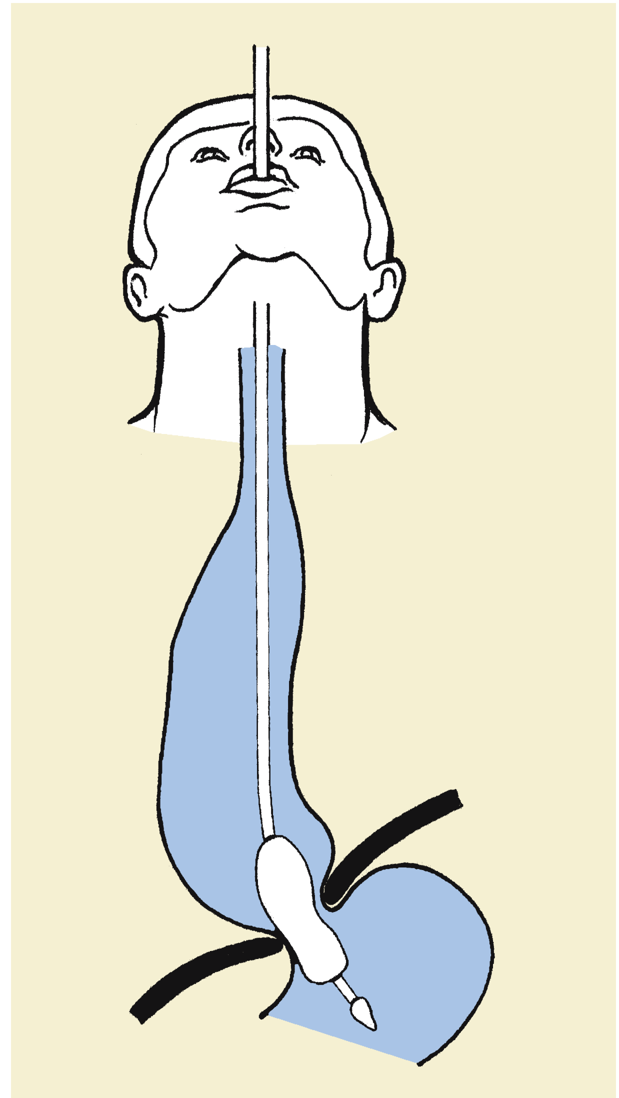


Abb. 4.3. Sprengung des Sphinkters mit einem pneumatischen Dilatator

Diffuser Ösophagusspasmus/hyperkontraktiler Ösophagus

Definition. Beim diffusen Ösophagusspasmus (Abb. 4.2c) finden sich simultane Kontraktionen erhöhter Amplitude und Dauer in mehr als 10% der Schluckakte bei unauffälligem unteren Sphinkter.

Pathophysiologie. Die Ursache ist unklar. Es kommen Übergänge zur vigorösen Achalasie vor. Der hyperkontraktile Ösophagus zeigt peristaltische Kontraktionen erhöhter Amplitude und Dauer bei unauffälligem unteren Sphinkter.

Vorkommen. Häufig bei Patienten mit nichtkardialem Thoraxschmerz, jedoch deutlich seltener als die Achalasie. Keine Alters- und Geschlechtsprädisposition.

Klinik.
Schmerzen: Von leichtem retrosternalem Unbehagen bis zu intensiven Brustkoliken, die an schwere Angina Pectoris erinnern, mit Ausstrahlung in den linken Arm und zum Hals.

Dysphagie: Nicht bei jedem Schluckakt, mit und ohne Schmerzen, in einer Serie von 46 Patienten mit ausgeprägten Spasmen hatten 15 nur Schmerzen, 24 Schmerzen und Dysphagie, 7 nur Dysphagie. Typisch ist der Wechsel von Perioden mit stärkeren und solchen mit schwächeren Symptomen. Schmerzattacken bei emotionalem Stress, nach bestimmten Speisen, auch unabhängig vom Essen und in der Nacht.

Diagnostik.
Endoskopie: Vordringlich zum Ausschluss organischer Wandläsionen.

Röntgenuntersuchung: Multiple tertiäre Kontraktionen nach dem Schlucken im mittleren und unteren Ösophagus (Korkenzieher-, Rosenkranzösophagus, Pseudodivertikel). Keine Dilatation.

Manometrie: Wiederholte, breitbasige Simultankontraktionen mit sehr hohen Drucken. Normaler Ruhetonus und normale Relaxation des unteren Sphinkters (mit Ausnahmen).

Differentialdiagnosen. Ösophagus-Kardia-Karzinome, Pseudoachalasie, Refluxösophagitis, Ösophagusdivertikel, Sklerodermie, Achalasie.

Therapie. Nitroglycerin sublingual oder Isosorbiddinitrat vor den Mahlzeiten. Auch Nifedipin bewährt sich. Tranquilizer gegen Angstzustände. In seltenen Fällen Myotomie der distalen Speiseröhre bzw. Injektion von Botulismustoxin in die Wandmuskulatur.

4.2.6 Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD)

Definition. Eine gastroösophageale Refluxkrankheit liegt bei gesteigertem Reflux vor, der mit dem Risiko für organische Komplikationen und/oder Beeinträchtigung der Lebensqualität verbunden ist. GERD beinhaltet die erosive Refluxösophagitis (ERD), die nichterosive Ösophagitis (NERD), den Barret-Ösophagus und extraösophageale Manifestationen. Die ERD ist von der NERD weder durch den Grad der Beschränkung der Lebensqualität noch durch das Ansprechen auf Protoneninhibitoren (PPI) zu unterscheiden.

Refluxexposition

Abhängig von der Anzahl und Dauer der Refluxperioden mit einem pH <4. Die ösophageale Säure-Clearancezeit ist die Zeit bis zum Wiederanstieg des pH im distalen Ösophagus auf >4. Sie ist länger als die Refluxdauer, da nach dem Säurerückfluss noch Restazidität durch Schlucken von bikarbonathaltigem Speichel neutralisiert werden muss. In aufrechter Körperhaltung ist die Refluxdauer kurz, weil die Schwerkraft den Abfluss beschleunigt. Im Liegen dauert sie entsprechend länger. Am intensivsten ist die Säureexposition während der Nacht, weil die Säure nur langsam abfließt und nicht durch das Schlucken von Speichel neutralisiert wird. Anhaltende Reizung der Ösophagusschleimhaut setzt den Tonus des unteren Sphinkters herab und löst dadurch einen Circulus vitiosus aus (Abb. 4.4).

Physiologischer Reflux: Fast jeder Erwachsene macht irgendwann die Erfahrung des Sodbrennens. Bis zum krankhaften Ausmaß sind die Übergänge fließend. Studien mit der 24-Stunden-pH-Metrie im distalen Ösophagus ergaben bei Gesunden gelegentlich asymptomatische Refluxperioden von kurzer Dauer, in aufrechter Haltung in etwa 2,5%, im Liegen in 0,3% der Beobachtungszeit. Die meisten physiologischen Refluxperioden traten während des Essens oder danach auf, wenige oder keine in der Nacht.

Pathologischer Reflux: Bei symptomatischen Patienten nimmt der saure Reflux >6% der Tageszeit und >2% der Nacht ein. In schweren Fällen kann es zur Regurgitation und nächtlicher Aspiration kommen.

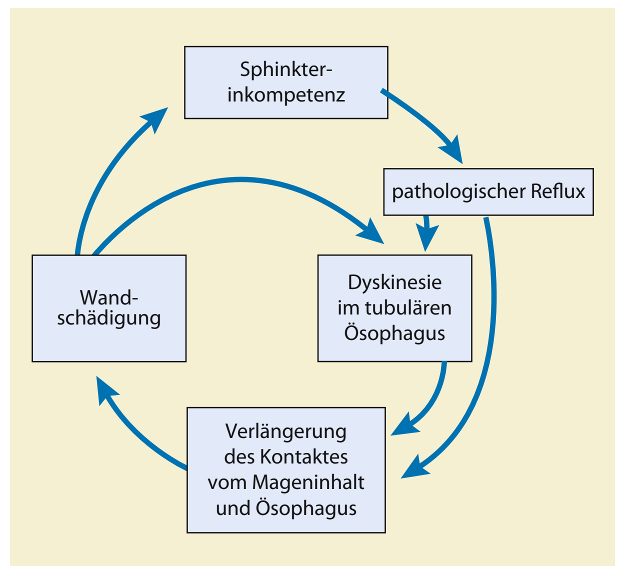


Abb. 4.4. Pathogenese der Refluxösophagitis

Pathomechanismen des Refluxes

Transitorische Relaxation des unteren Ösophagussphinkters: Sie erfolgt ohne Pharynxkontraktion und Ösophagusperistaltik beim normalen Ruhetonus des Sphinkters. Ursache ist ein erhöhter Druckgradient zwischen Magen und Ösophagus, der den Sphinkter dehnt und meistens unter Aufstoßen zum Reflux führt. **Vorkommen:** beim Aufstehen aus liegender Haltung, bei starker Magenfüllung, Aerophagie und Pylorustenose oder Subileus. Die transitorische Relaxation dauert länger (>10 s) als die reflektorische beim Schluckakt. Die Schleimhautläsionen sind leichterer Art.

Hypotensiver unterer Ösophagussphinkter: Konstitutionelle Anomalie mit verstärkter Reaktion auf tonussenkende Faktoren: Alkohol, Rauchen, Kaffee, Schokolade, fettreiche Speisen.

Sekundäre Refluxkrankheit: Kommt bei Magenausgangsstenose und funktioneller Gastroparese, Gravidität, Magenverweilsonde, Zollinger-Ellison-Syndrom, Sjögren-/Sicca-Syndrom, Sklerodermie und neuromuskulären Erkrankungen vor. Medikamente können durch Herabsetzung des Sphinktertonus den Reflux begünstigen und die Säureclearance verzögern (Calciumantagonisten, Nitropräparate, Theophylline, Anticholinergika, orale Kontrazeptiva, pfefferminzölhaltige Präparate).

Axiale Hiatushernie: Sie erleichtert den Reflux, weil der diaphragmale Sphinkter, der beim abrupten intraabdominalen Druckanstieg den distalen Sphinkter ergänzt, an Wirksamkeit verliert, vor allem bei nicht reponiblen Hiatushernien.

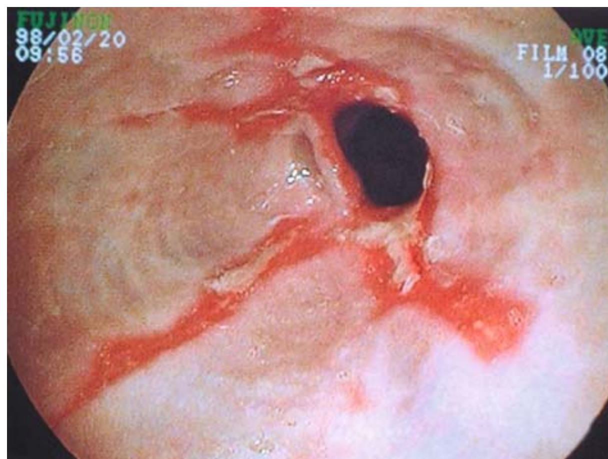
Klinik und Komplikationen.

Symptome sind Sodbrennen mit oder ohne Regurgitation von saurem Material in die Mundhöhle. Mitunter tritt ein Retrosternalschmerz wie bei Angina pectoris auf, der sich auch nach Belastung bemerkbar machen kann. Wenige Patienten haben weder Regurgitation noch Sodbrennen. **Dysphagie** nach längerer Refluxanamnese weist auf Strikturen hin. **Schluckschmerzen** sind ein Ösophagitissymptom. Ulzera haben ihr Schmerzmaximum im epigastrischen Winkel.

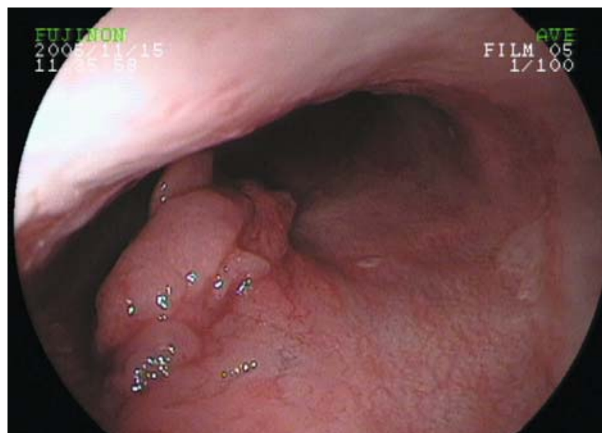
Komplikationen der peptischen Läsionen:

- **Stenosen:** narbige oder entzündliche Lumeneinengung, meistens am Übergang vom Platten- zum Zylinderepithel (◘ Abb. 4.5)
- **Blutungen:** aus Erosionen und peptischen Ulzera, sowohl subakut als auch chronisch mit Eisenmangel
- **Perforation:** bei tiefem Barett-Ulkus möglich, meistens gedeckt
- **Karzinom:** im Barret-Ösophagus nach vorausgehender Dysplasie (◘ Abb. 4.6).

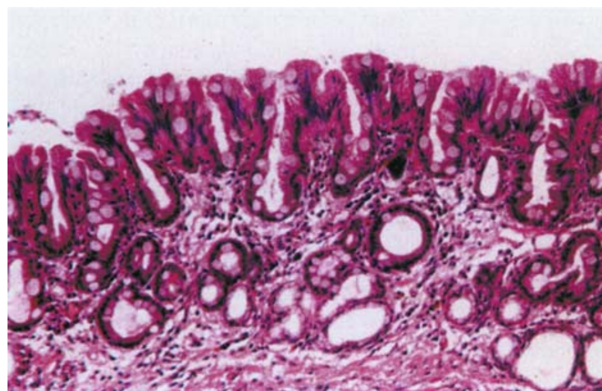
Barret-Ösophagus: Segmentale Metaplasie von ösophagealem Plattenepithel in Zylinderepithel (◘ Abb. 4.7), die als Komplikation einer schweren Refluxösophagitis erfolgt und einen Risikofak-



◘ **Abb. 4.5.** Refluxösophagitis mit peptischer Stenose (Sammlung Prof. Frieling)



◘ **Abb. 4.6.** Endoskopisches Bild eines Barret-Karzinoms (Sammlung Prof. Frieling)



◘ **Abb. 4.7.** Histologisches Bild einer Barret-Mukosa mit intestinaler Metaplasie, die durch Becherzellen gekennzeichnet ist (aus Internist 41; 2000: 805)

tor für die Entstehung eines ösophagealen Plattenepithelkarzinoms darstellt. Das metaplastische Zylinderepithel entwickelt sich während der Abheilung einer erosiven Ösophagitis mit kontinuierlichem sauren Reflux, weil es gegen die Schädigung durch Säure und Pepsin resistenter ist als das Plattenepithel des Ösophagus (s. unten).

Refluxkomplikationen im Bereich der Atemwege: Laryngitis (Abb. 4.8), chronische Bronchitis durch rezidivierende nächtliche Magensaftaspiration, auch Asthmaanfälle, mitunter Aspirationspneumonien.

Diagnostik. Sodbrennen ist das sensitivste Refluxsymptom. Als führendes Symptom gibt es eine Refluxerkrankung mit hoher Wahrscheinlichkeit an. Alle anderen Symptome sind unspezifisch: Dysphagie, Heiserkeit, retrosternale Schmerzen, pulmonale Erkrankungen.

> **Art, Schweregrad, Häufigkeit oder zeitliches Auftreten korrelieren nicht mit der Schwere der Refluxkrankheit.**

Endoskopie

Eine Indexendoskopie sichert den Status der Refluxkrankheit (NERD = »non erosive reflux disease« , ERD = »erosive reflux disease« , Barret-Ösophagus), schließt Malignome aus, führt zur Patientenzufriedenheit und ist wirtschaftlich.

Zeichen der Refluxkrankheit sind **epitheliale Schleimhautläsionen** (Erosionen). Andere makroskopische Befunde bzw. histologische Veränderungen sind in ihrer Aussage umstritten. Die endoskopische Einteilung der Refluxösophagitis erfolgt nach Savary und Miller, der Los Angeles- bzw. der MUSE-Klassifikation. Die Beschreibung der Hiatushernie spielt nur für die Operationsplanung eine Rolle. Bei endoskopischem Nachweis einer Refluxösophagitis (Erosionen) ist keine weitere Diagnostik notwendig.

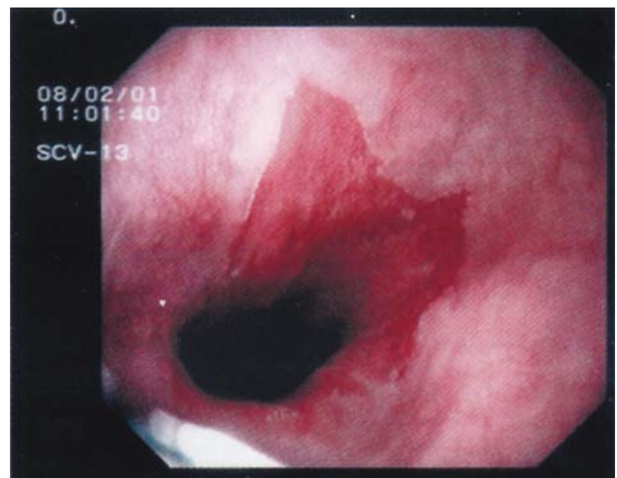
Eine Biopsie von Erosionen ist nicht erforderlich. Ulzera, exophytische Läsionen und Stenosen müssen biopsiert werden.



Abb. 4.8. Refluxlaryngitis mit typischem Entzündungsbefund (aus Internist 44; 2003: 65)

Minimalbefunde wie Erythem, Granulation, undeutlicher Übergang im Bereich der Z-Linie, verstärkte Gefäßzeichnung, Ödem, Hervorhebung der mukosalen Falten oder eine klaffende Kardia besitzen keine diagnostische Wertigkeit.

Diagnostik des Barret-Ösophagus: Die Diagnose wird histologisch anhand von intestinalisiertem metaplastischen Zylinderepithel gestellt. Abhängig von der endoskopisch nachweisbaren Länge wird ein »Short-Segment«-Barret (<3 cm) und ein »Long-Segment«-Barret (>3 cm) unterschieden (Abb. 4.9). Bei der Untersuchung muss einerseits die Grenze zwischen Plattenepithel und Zylinderepithel (Z-Linie) festgelegt werden, andererseits ist der gastroösophageale Übergang zu identifizieren. Befindet sich die Z-Linie oberhalb des gastroösophagealen Übergangs, liegt eine Zylinderepithelauskleidung des distalen Ösophagus vor.



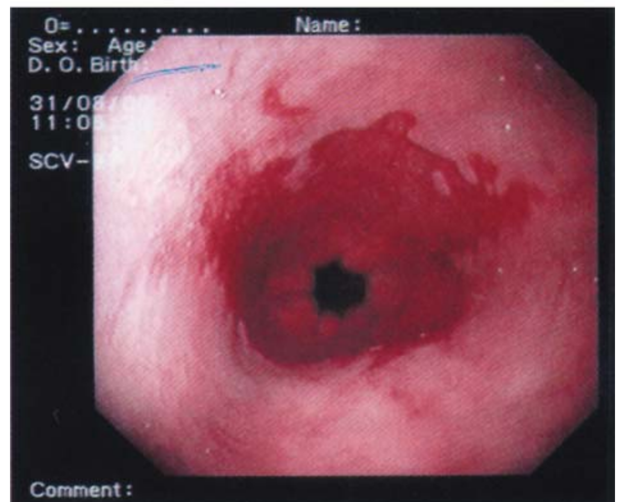


Abb. 4.9a, b. Endoskopisches Bild eines Barret-Ösophagus. **a** Short-Segment, **b** Long-Segment (aus Internist 44; 2003: 116)

Abzugrenzen ist die intestinale Metaplasie der Kardiaschleimhaut bei Helicobacter-Infektion. Zur Diagnose sind Quadrantenbiopsien alle 1–2 cm in der Barret-Schleimhaut notwendig. Bei Verdacht auf eine intraepitheliale Neoplasie ist die Kontrolle nach 4- bis 6-wöchiger PPI-(Protonenpumpeninhibitor-)Behandlung angezeigt. Der Nachweis einer intraepithelialen Neoplasie, ein »Long-Segment«-Barret, das Barret-Ulkus bzw. Erhabenheiten im Barret-Epithel stellen Risikofaktoren für ein Barret-Karzinom dar.

Die Wertigkeit regelmäßiger Kontrolluntersuchungen bei unauffälligem Barret-Ösophagus ist z. Zt. unklar, da das Karzinomrisiko mit 0,5%/Jahr gering ist. Bei beschwerdefreien Patienten ist eine Dauertherapie mit PPI nicht indiziert. Die Wertigkeit der prophylaktischen endoskopischen Mukosaresektion der Barret-Schleimhaut ist unklar. Bei geringgradigen intraepithelialen Neoplasien sind jährliche Kontrollen nötig. Bei Mukosaerhabenheiten ist die endoskopische Mukosaresektion anzustreben. Hochgradige intraepitheliale Neoplasien erfordern eine Therapie durch Operation, endoskopische Mukosaresektion oder photodynamische Behandlung.

Röntgenuntersuchung mit Bariumbrei

Der Breischluck spielt für die Primärdiagnose der Refluxkrankheit keine Rolle. Er ist präoperativ vor Fundoplicatio und postoperativ zur Abklärung von Beschwerden hilfreich.

Manometrie

Für die primäre Diagnostik der Refluxkrankheit ohne Bedeutung. Sie kann aber zur differenzialdiagnostischen Abklärung bzw. weiterführenden präoperativen Diagnostik (Lokalisation des unteren Sphinkters, Charakterisierung der Motilität) eingesetzt werden.

Probetherapie zur Diagnose ex juvantibus

Bei typischem Refluxsymptom ist die Diagnose ohne Probetherapie klar. In anderen Fällen kann eine zweiwöchige Probetherapie mit doppelter PPI-Dosis zur Diagnose ex juvantibus eingesetzt werden.

Ösophagus-pH-Metrie

Goldstandard zur quantitativen Erfassung eines gastroösophagealen Refluxes. Angezeigt in therapierefraktären Fällen. Die relative Refluxdauer (pH <4) sollte dabei im Liegen und in aufrechter Haltung getrennt ermittelt werden.

Therapie.

Sozioökonomie und natürlicher Verlauf: Die unkomplizierte GERD (gastroösphageale Refluxkrankheit) hat keinen Einfluss auf die Lebenserwartung. Die Kosten für NERD (non erosive reflux disease) und ERD (erosive reflux disease) sind vergleichbar. Die Refluxstadien bei Diagnosestellung bleiben in der Regel konstant, so dass keine regelmäßigen Kontrollendoskopien notwendig sind. Häufigste Manifestation ist mit 60% die NERD.

Allgemeine Maßnahmen: Verminderung des besonders schädlichen nächtlichen Refluxes mittels Aufbocken des Bettes am Kopfende, das zur Clearanceverbesserung durch die Schwerkraft führt. Refluxminderung durch Beseitigung von Übergewicht, Nikotinabstinenz, Beschränkung von Fett, Schokolade (Xanthin) und Alkohol. Vermeidung von Medikamenten mit sphinkterrelaxierender Wirkung (Calciumantagonisten, Anticholinergika, Theophyllin). Bei den Mahlzeiten keine großen Trinkmengen. Vermeidung von Speisen mit Irritationseffekt auf den refluxgeschädigten Ösophagus (Zitrussäfte, Tomatenprodukte, Kaffee).

Medikamente: Gelegentliche Refluxbeschwerden können mittelfristig mit **Antazida** behandelt werden. Von mehrmals täglichem Gebrauch über einen längeren Zeitraum wird abgeraten. Die Primärtherapie sollte mit **Protonenpumpeninhibitoren** (PPI) erfolgen, von denen es mehrere gibt (Omeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol, Rabeprazol). Sie werden nach Bedarf über mehrere Tage oder Wochen gegeben und führen meistens zu einem längeren beschwerdefreien Intervall. Auch der duodenogastroösophageale Reflux ist in der Regel ausreichend mit PPI zu behandeln. Nach Bougierung einer peptischen Stenose ist eine Langzeitbehandlung mit PPI indiziert. Der Einfluss einer Helicobacter-Infektion auf die Refluxkrankheit und der Effekt einer Eradikation sind nicht geklärt. Daher gilt eine Helicobacter-Eradikation zu Behandlung der Refluxkrankheit als nicht indiziert.

Operation: Die Indikation zu einer Refluxoperation sollte bei NERD zurückhaltend und nur bei objektivem Refluxnachweis und PPI-Wirksamkeit gestellt werden. Die Anti-Reflux-Operation behandelt den Reflux kausal und ist bei einem Volumenreflux bzw. bei PPI-Unverträglichkeit indiziert. Anzustreben ist die laparoskopische Fundoplicatio, die in mehreren Varianten ausgeführt werden kann. Die Wertigkeit neuerer Verfahren (u.a. Gastroplikatio, Polymerinjektion/-implantation, Elektrokoagulation) ist noch unklar.

4.2.7 Infektionen

Infektiöse Ösophagitiden

Begleitösophagitiden

Vorkommen. Bei Masern, Pocken, Typhus, Scharlach und Diphtherie.

Klinische Bedeutung gering.

Soor-Ösophagitis

Häufigste infektiöse Ösophagitis.

Vorkommen. Überwiegend bei gestörter Infektabwehr (konsumierenden Erkrankungen, malignen hämatologischen Systemkrankheiten sowie bei immunsuppressiver, zytostatischer und Strahlentherapie, aber auch nach Antibiotikatherapie).



Abb. 4.10. Endoskopisches Bild einer Soor-Ösophagitis (Sammlung Prof. Frieling)

Klinik. Akute Form mit Dysphagie, Schmerzen beim Schlucken und retrosternalem Schmerz. Chronische Form mit geringen Beschwerden. Nachweis endoskopisch (Abb. 4.10). Die Mundschleimhaut kann ausgespart bleiben.

Therapie. Nystatinsuspension.

Herpes-Ösophagitis

Ätiologie. Durch Herpesviren Typ 1 und Typ 2 verursacht, hauptsächlich bei verminderter Infektresistenz (Nierentransplantierte, Karzinompatienten).

Klinik. Ausgestanzte Ulzera im mittleren und distalen Ösophagus, verbunden mit Dysphagie und Odynphagie.

Diagnostik. Bioptisch sind vielkernige Epithelzellen mit pathognomonischen Einschlüssen (Cowdry-Typ-A-Körperchen). nachzuweisen.

Therapie. Mit Aciclovir (5×400 mg/Tag), in resistenten Fällen mit Focarnet i.v. (90 mg/kg alle 8 Stunden).

4.2.8 Verätzungen und Traumen

Säure- und Laugenverätzung

Pathogenese. Laugen setzen tiefe, sich verflüssigende Nekrosen (Kolliquationsnekrosen), Säuren fällen Gewebsproteine aus (Koagulationsnekrosen). Penetrations- und Perforationsgefahr mit Entstehung sekundärer Mediastinitis, Peritonitis oder bronchoösophagealer Fisteln.

Klinik. Dysphagie, Schmerzen, Sialorrhö. Bei Penetration starker Brustschmerz, Fieber, evtl. Schock. Bei gleichzeitiger Aspiration Glottisödem mit Stridor und Heiserkeit. Narbenstrikturen erst nach mehrwöchigem Intervall. Rechtzeitige Bougierung verhindert sie.

Therapie. Sofort große Flüssigkeitsmengen trinken lassen, um ätzende Substanz stark zu verdünnen (Wasser, Milch). Neutralisation: Bei Säuren magnesium- und aluminiumhaltige Antazida (kein Bikarbonat wegen Perforationsgefahr durch Gasbildung), bei Laugen Fruchtsaft und Weinessig. Intensivpflege, Schockbekämpfung. Magenspülung nur innerhalb der ersten 30 Minuten (Perforationsgefahr). Bougierung ab 4. Tag über mehrere Wochen.

Traumen

Postemetische Ösophagusruptur (Boerhaave-Syndrom)

Riss durch alle Schichten des Ösophagus, meistens links oberhalb des Zwerchfells. Induziert durch plötzliches, heftiges Erbrechen nach Genuss großer Alkoholmengen, wobei der Abfluss des Erbrochenen durch Kontraktion des oberen Ösophagussphinkters oder durch Ösophagusspasmen behindert ist. Druckruptur ins Mediastinum, von dort nach Stunden in die linke Pleurahöhle. Starke Schmerzen, Hautemphysem, Dyspnoe.

Therapie. Thorakotomie mit primärer Naht der Rupturstelle.

Postemetische partielle Ösophagusruptur (Mallory-Weiss-Syndrom)

Länglicher, blutender Mukosaeinriss an der Kardia, induziert durch starkes Erbrechen, begünstigt durch Hiatushernie mit Schleimhautprolaps in den Ösophagus (Abb. 4.11). Oft besteht Alkoholismus.

Klinik. Hämatemesis unterschiedlichen Schweregrades nach längerem Erbrechen von normalem Mageninhalt.

Diagnostik. Durch Endoskopie oder Angiographie.

Therapie. Zur Säureausschaltung PPI. Operation nur in schweren Fällen (Gastrostomie, Ligatur).

Traumatische Ösophagusperforation

Ätiologie. Können bei der Ösophagoskopie, Bougierung, Sprengung von Achalasien und Einführung von Magensonden vorkommen. Auch durch verschluckte Fremdkörper werden stumpfe und scharfe äußere Verletzungen verursacht.

Klinik. Symptome sind Schmerz, Hautemphysem, Pleurareizung Tachykardie, Fieber, evtl. Schock.

Komplikationen. Mediastinitis, Pleuritis, Pneumonie, Perikarditis.

Therapie. Bei zervikaler Perforation zunächst konservativ (Infusionen, Antibiotika), sonst Operation.

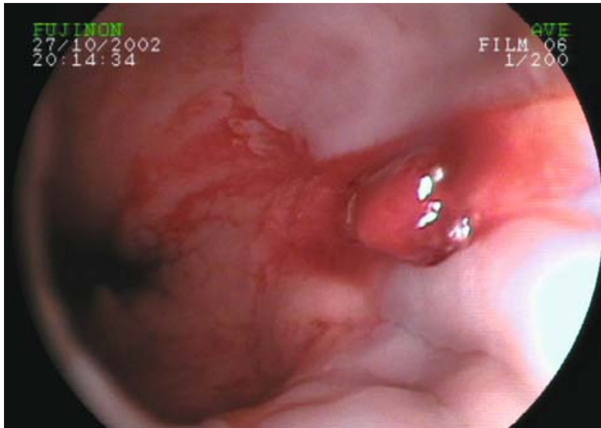


Abb. 4.11. Mallory-Weiss-Syndorm: Mukosariss an der Kardia (Sammlung Prof. Frieling)

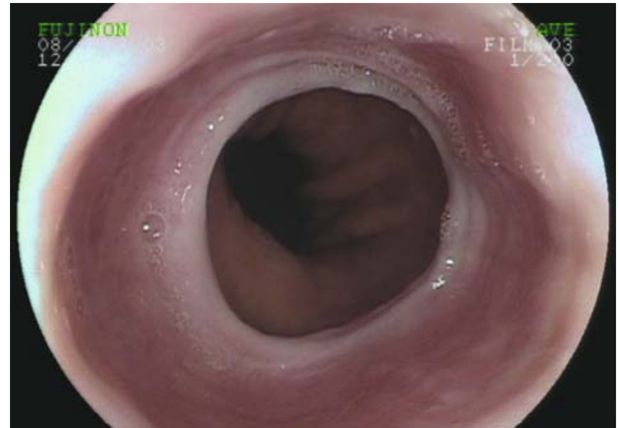


Abb. 4.12. Schatzki-Ring (Sammlung Prof. Frieling)

4.2.9 Ringe und Membranen

Ätiologie und Pathogenese. Beim Plummer-Vinson-Syndrom (Membranbildung im oberen Ösophagus, Schleimhautatrophie, Eisenmangelanämie), das überwiegend präklimakterische Frauen befällt, ist Eisenmangel die Ursache. Die übrigen Ring- und Membranbildungen sind ätiologisch ungeklärt, können schon bei Kindern vorkommen und verengen sich im Erwachsenenalter langsam. Histologisch gutartig. Bewirken kurzstreckige Obstruktion. Membranen entstehen durch exzentrische, semizirkuläre, Ringe und durch symmetrische, zirkuläre Einschnürung des Lumens.

Lokalisation: Ringe überwiegend an der ösophagogastralen Schleimhautgrenze (Schatzki-Ring Abb. 4.12), gewöhnlich mit axialer Hiatushernie assoziiert. Membranen in allen Abschnitten, auch multipel.

Klinik.
Plummer-Vinson-Syndrom: Glossitis, Dysphagie, Eisenmangelanämie. Trias nicht immer vollständig. Hohe Rate sekundärer Karzinome.

Übrige Membranen und Ringe (Abb. 4.13): Oft jahrelange Dysphagie nur bei festen Speisen, bei **Schatzki-Ring** akute Bolusobstruktion (»Steakhouse«-Syndrom).

Diagnostik. Nachweis durch Röntgenuntersuchung mit maximaler Breifüllung oder endoskopisch.

Therapie. Kostumstellung, Bougierung, bei distalen Ringen pneumatische Dilatation.



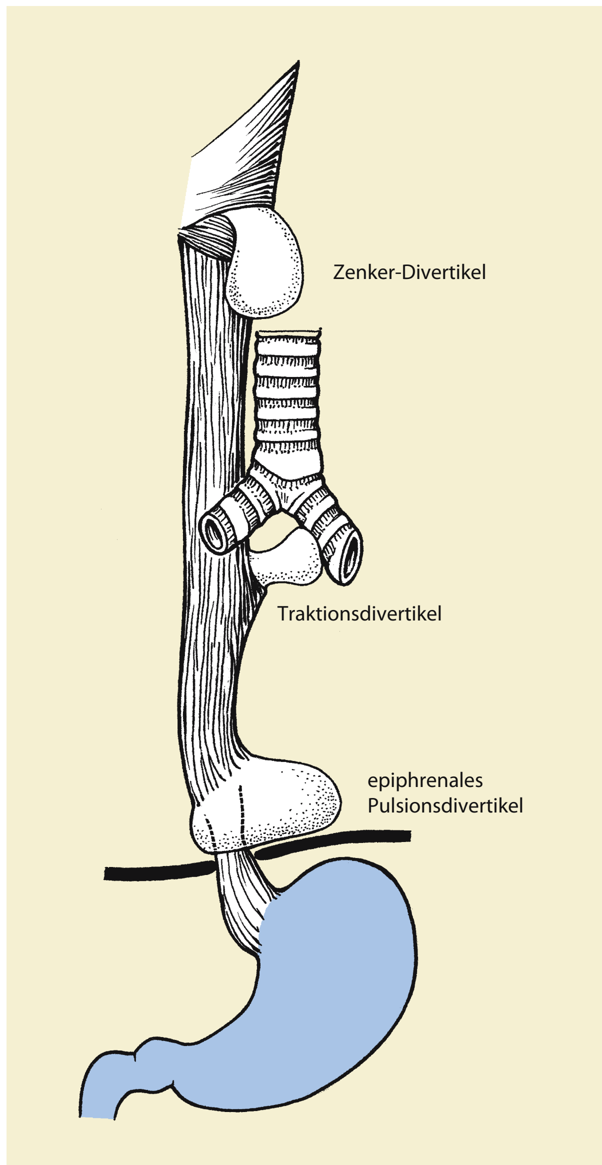


Abb. 4.13. Ösophagussegel und Ringe (Sammlung Prof. Frieling)

4.2.10 Divertikel

Pharyngoösophageales Pulsionsdivertikel (Zenker)

Sackförmige Schleimhautausstülpung durch die Hinterwand (◻ Abb. 4.14) des Hypopharynx, dicht über dem oberen Ösophagussphinkter. Entsteht durch die peristaltischen Druckwellen des Hypopharynx bei vorzeitiger Wiederkontraktion des oberen Sphinkters während des Schluckaktes. Öffnung des Divertikelhalses beim Schlucken, allmähliche Größenzunahme, die zur Ösophaguskompression führen kann.



◻ **Abb. 4.14.** Verschiedene Formen der Ösophagusdivertikel

Klinik. Symptome sind Fremdkörpergefühl, Dysphagie, Regurgitation, Foetor, nächtliche Aspirationsgefahr.

Therapie. Abtragung nach Myotomie der Pars tranversa des M. cricopharyngeus und der anschließenden Ösophagusmuskulatur.

Traktionsdivertikel im mittleren Ösophagus

Umschriebene Aussackungen aller Wandschichten, die durch Zugwirkung von außen entstehen (adhärente entzündete Lymphknoten, vor allem bei Lungentuberkulose), gewöhnlich in Höhe der Bifurkation oder des linken Hauptbronchus (◻ Abb. 4.14). Lokalisation an der Vorderwand mit angehobener Spitze und breitem Zugang zum Ösophaguslumen, daher gute Entleerung.

Klinik. Oft fehlend, Dysphagie, Hustenanfälle.

Komplikationen. Ösophagobronchiale Fistel und mediastinale Abszesse.

Therapie. Resektion nur bei Perforationsgefahr.

Epiphrenales Pulsionsdivertikel

Schleimhautausstülpung mit Resten der Muskelschicht 2–4 cm oberhalb des Zwerchfells an der linken Seite (◻ Abb. 4.14). Entsteht durch Drucksteigerung im distalen Ösophagus bei gestörter Koordination von Ösophaguskontraktionen und Relaxation des unteren Sphinkters (Ösophagusspasmus, Achalasie).

Klinik. Dysphagie und Beschwerden des Grundleidens.

Therapie. Distale Myotomie, bei großen Divertikeln und zusätzlicher axialer Hernie Divertikelresektion und Fundoplicatio.

4.2.11 Ösophaguskarzinom

Epidemiologie. Im Jahr 2004 wurde in den USA bei 14.250 Amerikanern ein Ösophaguskarzinom diagnostiziert. Bei 13.300 Personen war es die Todesursache. Die Inzidenz des Plattenepithelkarzinoms nimmt weltweit ab, die des Adenokarzinoms zu. Der Altersgipfel der Häufigkeit liegt zwischen dem 6. und 7. Lebensjahrzehnt. Männer erkranken wesentlich häufiger als Frauen.

Pathogenese. Es gibt folgende Risikofaktoren:
- **Plattenepithelkarzinom:** Nikotin, Alkohol, heiße Mahlzeiten, Achalasie, Strahlenexposition.
- **Adenokarzinom:** Übergewicht, gastroösophageale Refluxkrankheit, Barret-Ösophagus.

Prädilektionsstellen: Von den Ösophaguskarzinomen sind Plattenepithelkarzinome meistens im oberen und mittleren Drittel

lokalisiert, Adenokarzinome im Bereich des gastroösophagealen Übergangs (5 cm proximal bis 5 cm distal der Kardia).

Histologie: Plattenepithelkarzinome <50%, Adenokarzinome >50% (USA). Früher dominierte das Plattenepithelkarzinom.

Wachstum: Polypös, ulzerierend, infiltrierend. Zum Zeitpunkt der Erkennung oft schon submuköse Längsausbreitung über den sichtbaren Tumorrand hinaus.

Metastasierung: Zervikale Tumoren in die regionalen Halslymphknoten. Tumoren oberhalb der Trachealbifurkation metastasieren nach proximal, Tumoren unterhalb der Bifurkation metastasieren meist nach distal. Fernmetastasen von supraaortalen Tumoren in die Lunge, von infraaortalen in die Leber. Auch alle anderen Regionen können befallen werden.

Klinik. Bei Diagnosestellung haben 38% der Patienten Dysphagie, 51% Gewichtsverlust, 33% Retrosternalschmerz, 23% Regurgitation, 7,2% Husten, 3,1% Heiserkeit (Auswertung von 488 Fällen). Leitsymptom ist die progrediente Dysphagie, beginnend mit intermittierender Schluckstörung fester Speisen und endend in Schluckunfähigkeit.

Diagnostik.
Endoskopie: Primäres Diagnoseverfahren (Abb. 4.15). Ermöglicht Charakterisierung des Stenosegrades und der Längenausdehnung. Tumorsicherung erfolgt durch Biopsie bzw. Bürstenzytologie.

Röntgenuntersuchung: Ergänzende Untersuchungsmethode, bei Aspirationsgefahr mit wasserlöslichem Kontrastmittel. Zur Darstellung gelangen Füllungsdefekte, Wandunregelmäßigkeiten, Wandstarre, ösophagotracheale Fisteln und der Stenosegrad (Abb. 4.15).

Endosonographie: Erfasst die Tiefenausdehnung in die Wandschichten.

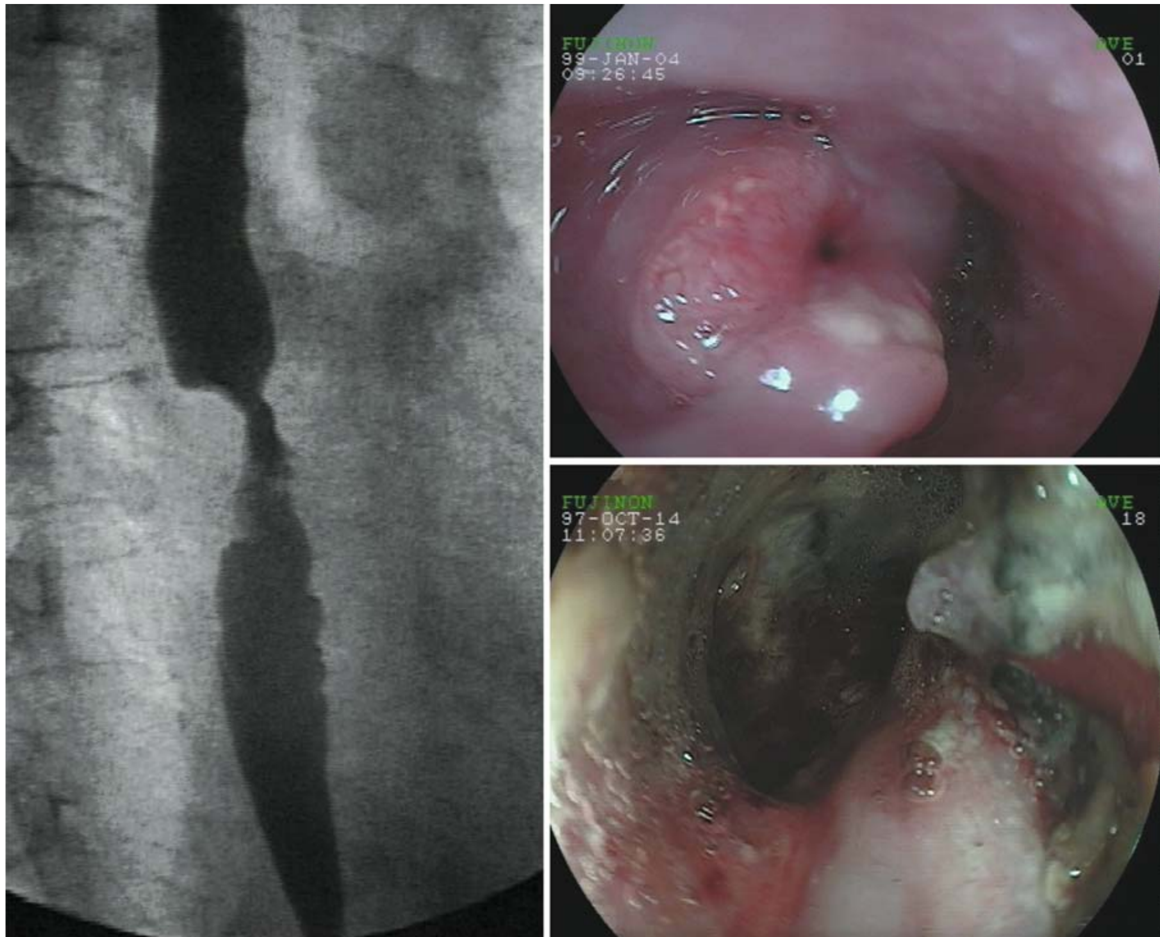


Abb. 4.15. Ösophaguskarzinom im mittleren Ösophagus. Darstellung im Röntgenbild (nach Breifüllung des Ösophagus) und endoskopisch (Sammlung Prof. Frieling)

Tabelle 4.1. Staging von Ösophaguskarzinomen (TNM und AICC)

T1	Tumor nimmt Mukosa oder Submukosa ein.
T2	Tumor dringt in die Lamina propria ein.
T3	Tumor dringt in die Adventitia ein.
T4	Tumor dringt in die angrenzenden Organe ein.
Stadium I	T1 NO
Stadium II	T2–3 NO T1–2 N1
Stadium III	T3 N1 T4 N0-1
Stadium IV	M1-Krankheit

Einordnung des Tumors nach den TNM-Kriterien: Erfassung der Tumorausbreitung durch CT-Thorax, CT-Abdomen, Sonographie, Staging-Laparoskopie und Bronchoskopie (Tab. 4.1).

Therapie. Bei Stellung der Diagnose scheiden bereits 50–60% der Patienten für einen kurativen Eingriff aus, entweder wegen Tumorausbreitung oder wegen eines schlechten Allgemeinzustandes.

Endoskopische Mukosaresektion (EMR): Bei T1,N0,M0 Mukosakarzinomen (Mukosatyp) indiziert, Wertigkeit aber noch in der Diskussion.

Neoadjuvante Therapie: Lokal fortgeschrittene Tumoren können einer Chemotherapie zugeführt werden. Die Einordnung der Wertigkeit der neoadjuvanten Chemoradiatio ist noch Gegenstand klinischer Studien.

Operative Therapie: Ösophagusresektion mit systemischer Lymphadenektomie. Ösophagusersatz durch Magenhochzug oder Koloninterponat. Resektion oberhalb oder in Höhe der Trachealbifurkation nur bei T1- und T2-Tumoren möglich. Unterhalb der Trachealbifurkation können auch T3-Tumoren radikal entfernt werden. Eine adjuvante Chemotherapie ist nach radikaler Resektion (R0) nicht indiziert.

Palliative Therapie: Bestrahlung und/oder Chemotherapie, Aufrechterhaltung der Ösophaguspassage durch endoskopische Bougierung und Stenteinlage. Sicherung der Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr durch frühzeitige perkutan-endoskopische Gastrostomie (PEG).

Prognose. 5-Jahresüberlebensrate bei R0-Resektion abhängig vom Tumorstadium: Tumorstadium I und II 68–85% und Tumorstadium III 15–28%.

4.3 Magen und Zwölffingerdarm

Magen und Zwölffingerdarm

Allgemeine Symptomatik
- Schmerzen
- Appetitlosigkeit
- Übelkeit und Erbrechen
- Obere intestinale Blutung

Untersuchungsmethoden
- Endoskopie mit Biopsie und Zytologie
- Röntgenuntersuchung

Reizmagen (funktionelle Dyspepsie)

Akute Gastritis

Chronische Gastritis
- Autoimmungastritis (Typ A)
- Helicobacter-pylori-positive Gastritis (Typ B)
- Chemisch-induzierte Gastritis (Typ C)

Ménétrier-Krankheit

Peptische Ulzera

Gutartige Magentumoren

Bösartige Magentumoren

4.3.1 Funktionen des Magens

Motorische Funktion

Speicherung: Die Reservoirfunktion obliegt dem proximalen Abschnitt aus Kardia und Fundus. Er kann große Mengen Nahrung (bis zu 2 Litern) aufnehmen, ohne dass der Füllungsdruck ansteigt. Der Grund dafür ist eine an den Schluckakt gekoppelte Tonusminderung, der eine längere Phase der adaptiven Relaxation folgt.

Mechanische Digestion und Entleerung: Durchmischung von Nahrung und Sekret durch rhythmische Kontraktionswellen im distalen Magenabschnitt (distales Korpusdrittel, Antrum, Pylorus). Diese werden in Abhängigkeit vom Füllungszustand durch einen endogenen elektrischen Schrittmacher gesteuert, der im mittleren Korpusdrittel lokalisiert ist und bei der Nahrungsaufnahme seine Aktivität steigert. Durch das Schleudern im Magen werden die Nahrungspartikel zerkleinert. Ab einer Größe von 1 mm können sie den Pylorus gleich passieren. Partikel über 1–2 mm werden erst in der Nüchternphase entleert (interdigestive Motilitätsphase). Das geschieht durch eine heftige propulsive Aktivität mit antropylorischer Relaxation, den migrierenden Motorkomplex (MMC), der 5–10 Minuten dauert.

Die Entleerung wird vom Duodenum aus so gesteuert, dass eine Überlastung des Dünndarms mit dem Chymus unterbleibt. Dazu erfolgt während der Magenentleerung eine abgestimmte Feedback-Hemmung der Antrumpumpe. Zum einen auf nervalem Weg durch den enterogastralen Reflex, der auf Wanddehnung, Azidität und Irritation anspricht. Zum anderen hormonal durch Cholezystokinin und wahrscheinlich auch GIP (gastric inhibitory polypeptide).

Sekretorische Funktion

Das Magensekret bewirkt die ersten Proteolyseschritte und sterilisiert mit seinem Salzsäuregehalt den oberen Verdauungstrakt.

Es enthält außerdem Schleimsubstanzen zum Schutz des Magenepithels und zur Verbesserung der Gleitfähigkeit der Speisen sowie den Intrinsic-Faktor für die Resorption von Vitamin B_{12}.

Bildung und Zusammensetzung des Magensaftes

Fundusdrüsen (im Fundus-Corpus-Bereich)

In den 6 mm langen Drüsenschläuchen befinden sich **4 Zelltypen,** die funktionell zusammenwirken:

- **Hauptzellen:** Sezernieren Pepsinogen, das im sauren Magensaft autokatalytisch in das proteolytische Enzym Pepsin übergeht (pH-Optimum 1,8–3,5). Pepsin ist die stärkste Protease für die Kollagenspaltung und damit für die Fleischverdauung wichtig.
- **Belegzellen (Parietalzellen):** Sezernieren Salzsäure mit einer Stärke von 150–160 mval/l und den Intrinsic-Faktor.
- **Enterochromaffine Zellen (ECL-Zellen):** Sezernieren Histamin, das die Belegzellen zur Produktion von HCl stimuliert. Sie bedürfen dazu der Aktivierung durch Gastrin oder Acetylcholin.
- **D-Zellen:** Drosseln die HCl-Sekretion durch Bildung von Somatostatin, das die Sekretion von Histamin und Gastrin supprimiert.

Pylorusdrüsen

Produzieren hauptsächlich einen neutralen Schleim, daneben geringe Mengen Pepsinogen. Die G-Zellen im Epithelverband der Pylorusschleimhaut sezernieren das Hormon Gastrin, das seine Wirkung auf dem Blutweg entfaltet.

Kardiadrüsen

Schleimproduzierende Drüsen, die den Pylorusdrüsen ähneln.

Oberflächenepithel

Unter Einschluss der Drüsenhälse sezerniert es Schleim und Bikarbonat. Die Stimulation dazu erfolgt durch Acetylcholin und Prostaglandine, die in der Zellmembran aus Arachidonsäure entstehen. Die Regeneration des Epithels wird durch Prostaglandine und die Wachstumsfaktoren EGF (epidermal growth factor) und TGF (transforming growth factor) gefördert.

Phasen der Magensekretion

Zephale Phase: Vagusstimulation durch Sinneseindrücke (Geruch und Geschmack, Anblick der Speisen usw.) und den Kauvorgang. Antrum.

Gastrale Phase: Liefert die Hauptmenge des Magensekrets. Beim Eintritt in den Magen löst die Nahrung den langen vagovagalen Reflex, die lokalen enterischen Reflexe und die Gastrinsekretion aus. Alle zusammen stimulieren die Magensaftsekretion für einige Stunden.

Intestinale Phase: Durch Dehnungsreiz werden im Duodenum geringe Mengen Gastrin freigesetzt, die zusammen mit freien Aminosäuren die Magensaftbildung stimulieren (relativ geringer Effekt).

Mechanismus und Regulation der Säuresekretion

Die Belegzellen weisen große verzweigte Canaliculi auf, die in das Drüsenlumen einmünden und mit einer zottenförmigen Membran ausgekleidet sind. In dieser Membran befindet sich das Enzym H^+/K^+-ATPase, eine Protonenpumpe, die H^+ im Austausch gegen K^+ aktiv in das Lumen der Canaliculi transportiert. Zurückbleibendes OH^- reagiert mit CO_2 zu HCO_3^-, das in die extrazelluläre Flüssigkeit diffundiert. Als Anion wird Cl^- aktiv aus dem Zytoplasma in die Canaliculi ausgeschieden, gefolgt von K^+, etwas Na^+ und einem osmotisch getriebenen Wasserfluss. Das aus der Zelle diffundierte Na^+ wird aktiv zurückgepumpt und an der basalen Membran der Belegzelle im Austausch gegen K^+ an die extrazelluläre Flüssigkeit abgegeben. Im Lumen der Canaliculi bilden sich folgende Konzentrationen:

- H^+: 155 mval/l
- Cl^-: 173 mval/l
- K^+: 15 mval/l
- Na^+: 3 mval/l.

Diese Zusammensetzung erklärt, dass Erbrechen hauptsächlich zu Säure- und Kaliumverlusten führt.

In der ruhenden Belegzelle befindet sich die meiste H^+/K^+-ATPase in intrazellulären Tubulovesikeln. Dort ist das Enzym inaktiv, da diese Vesikel für K^+ impermeabel sind. Nach Aktivierung der Belegzelle transportieren die Vesikel das Enzym in die Membran der Canaliculi, wo es seine Wirkung entfaltet. Ist die Aktivierung vorüber, wird das Enzym wieder von Vesikeln aufgenommen.

Aktivatoren der Belegzelle sind Histamin, Gastrin und das vom N. vagus freigesetzte Acetylcholin. Für jede dieser Substanzen hat die Belegzelle spezifische Rezeptoren. Gastrin und Acetylcholin haben einen relativ schwachen direkten stimulierenden Effekt. Stärker wirken sie auf indirektem Weg, indem sie die enterochromaffinen Zellen zur Sekretion von Histamin aktivieren, das die Säuresekretion am intensivsten anregt.

Bei der Nahrungsaufnahme findet vom oberen Dünndarm aus eine Feedback-Hemmung der Säuresekretion statt, um eine Übersäuerung im Magen und Dünndarm zu verhindern. Bei einem pH <2 werden im Antrum D-Zellen aktiviert, die durch parakrine Sekretion von Somatostatin die Gastrinsekretion und damit die Säurebildung im Magenkorpus hemmen. Weitere Inhibitoren sind Sekretin (Freisetzung durch Azidität) und Cholezystokinin (Freisetzung durch Nahrungsfett). Auf ungeklärte Weise drosselt hyperosmolarer Chymus die Säuresekretion.

4.3.2 Allgemeine Symptomatik

Schmerzen

Die Nozizeptoren (Schmerzrezeptoren) des Magen-Darm-Trakts können größtenteils nicht durch mechanische und thermische Stimuli aktiviert werden. Daher lassen sich z.B. Schleimhautpolypen endoskopisch schmerzfrei abtragen. Es gibt aber folgende **Mechanismen, die abdominalen Schmerz auslösen:**

Entzündung des parietalen Peritoneums: Die Entzündung sensibilisiert und stimuliert die Nozizeptoren des parietalen Peritoneums und löst einen **intensiven stechenden Schmerz** aus, der an der Stelle seiner Entstehung lokalisiert ist und mit **Druckempfindlichkeit** und **reflektorischer Abwehrspannung** verbunden ist. Die Schmerzintensität hängt von der Art und Menge des Materials ab, das in die Peritonealhöhle gelangt. So bewirkt der Austritt einer kleinen Menge Säure bei Magenperforation einen intensiveren Schmerz als der Übertritt einer gleich großen Menge neutraler Fäzes bei Perforation des Kolons.

Obstruktion: Der durch die Einengung des Darmlumens erzeugte Schmerz ist intermittierend oder kolikartig und wahrscheinlich durch die **Hyperperistaltik** bedingt. Die Wanddilatation proximal der Stenose kann aber auch zum Dauerschmerz führen. Bei plötzlicher Dehnung der Gallenblase kommt es eher zu einem Dauerschmerz als zu einer Kolik. Der durch Obstruktion bedingte Schmerz ist nicht annähernd so genau lokalisiert wie der durch peritoneale Entzündung induzierte.

Ischämie: Charakteristisch ist ein diffuser kontinuierlicher Schmerz ohne Abwehrspannung und eine erhöhte Druckempfindlichkeit. Bei **arterieller Embolie oder Thrombose der A. mesenterica superior** kann der Schmerz gleich sehr intensiv sein, aber auch über 1–2 Tage langsam anschwellen. Ischämischer Natur ist auch der diffuse abdominale Schmerz bei **extremer Exsikkose,** die mit einer Drosselung der Blutzufuhr in das Splanchnikusgebiet einhergeht (Erbrechen, Diarrhöen, entgleister Diabetes mellitus).

Ausgehend von der Bauchwand: Schmerzen entstehen durch Hämatome oder Entzündungen in der Muskulatur.

Fortgeleiteter Schmerz: Heftige Schmerzen im oberen Abdomen können ihre **Quelle im Thorax** haben. In Betracht kommen Hinterwandinfarkt, Lungeninfarkt, Pneumonien mit basaler Begleitpleuritis und Erkrankungen des **intrathorakalen Ösophagus.** Dabei fehlen aber Druckschmerzhaftigkeit und Abwehrspannung.

Metabolische Ursachen: Diffuse abdominale Schmerzen bei akuter **intermittierender Porphyrie, Koliken bei Bleivergiftung,** selten angioneurotisches Ödem bei C1-Inhibitormangel.

Neurogene Ursachen: Akute Schmerzausstrahlung ins Abdomen bei **Wirbelsäulenerkrankungen** mit Läsionen der Spinalnerven oder Nervenwurzeln und bei **Herpes zoster.** Abdominale Schmerzen oder Missempfindungen verbunden mit Stuhlunregelmäßigkeiten weisen auf ein **Reizdarmsyndrom** (irritable bowel syndrome) hin, das als funktionelle Störung angesehen wird, weil bisher keine organischen Ursachen gefunden wurden (▶ Kap. 4.6.3).

Appetitlosigkeit

Häufiges Symptom bei **Erkrankungen der Verdauungsorgane** wie chronische Gastritis, Magenkarzinom, dem Initialstadium der Hepatitis etc.

> **Abzugrenzen ist die Angst vor dem Essen wegen nachfolgender Beschwerden (Sitophobie) bei peptischem Ulkus, Dumping-Syndrom oder Angina abdominalis.**

Plötzliche Appetitlosigkeit tritt im **Vorstadium von Übelkeit und Erbrechen** auf. Außerdem ist sie eine **Begleiterscheinung** vieler anderer **Krankheitszustände**, daher ohne diagnostische Spezifität, z.B. bei Herzinsuffizienz, Digitalisintoxikation, Urämie, Malignomen (Tumorkachexie), Zytostatika- und Strahlentherapie, dekompensiertem Diabetes mellitus, Morbus Addison, Hyperparathyreoidismus, Hypophysenvorderlappeninsuffizienz. Bei zahlreichen **Medikamenten** ist Appetitlosigkeit eine **Nebenwirkung** und es gibt den **psychogen bedingten Appetitverlust** bei Angstzuständen, Neurosen, Depressionen und Psychosen.

Übelkeit und Erbrechen

Definition und Mechanismus.
Erbrechen ist ein motorischer Akt, der durch retrograde Dünndarmkontraktionen, Magenerschlaffung und Relaxation des unteren Ösophagussphinkters den Mageninhalt durch den Mund nach außen befördert. Unterstützt wird dieser Vorgang durch intraabdominelle Druckerhöhung (Bauchpresse, Zwerchfellkontraktion). Begleitsymptome sind Speichelfluss, Zittern, vasomotorische Reaktionen.

Übelkeit ist das im Hals oder Epigastrium lokalisierte Gefühl eines unterschwelligen Brechreizes. Steigerung zum Erbrechen oder Abklingen ohne Erbrechen. Häufige vegetative Begleiterscheinungen sind Speichelfluss, Schwitzen, Bradykardie, Hypotonie, Ohnmachtsnähe.

Ätiologie und Pathogenese. Die Stimulation des medullären Brechzentrums ist auf 3 Wegen möglich (Abb. 4.16):

- afferente Sympathikus- und Vagusfasern aus den Eingeweiden
- afferente Bahnen aus höheren zerebralen Zentren
- Impulse aus der Chemorezeptorentriggerzone am Boden des 4. Ventrikels (bei Erbrechen durch Toxine).

Ursachen sind:

- **viszeral:** Erkrankungen der Verdauungsorgane (Entzündungen, Passagestörungen), des Urogenitalsystems, des Herzens
- **zerebromedullär:** intrakranielle Prozesse mit Hirndrucksteigerung, Durchblutungsstörungen (ischämische Insulte, Migräne), starke Sinnesreize, intensiver Schmerz, emotionale Reaktionen, psychische Erkrankungen
- **toxisch:** Stimulation der Chemorezeptorentriggerzone durch Pharmaka (Apomorphin, Digitalis, Zytostatika), Metaboliten (Urämie, diabetische Ketoazidose, Leberkoma) oder lokale Reizung des oberen Gastrointestinaltrakts durch Salizylate,

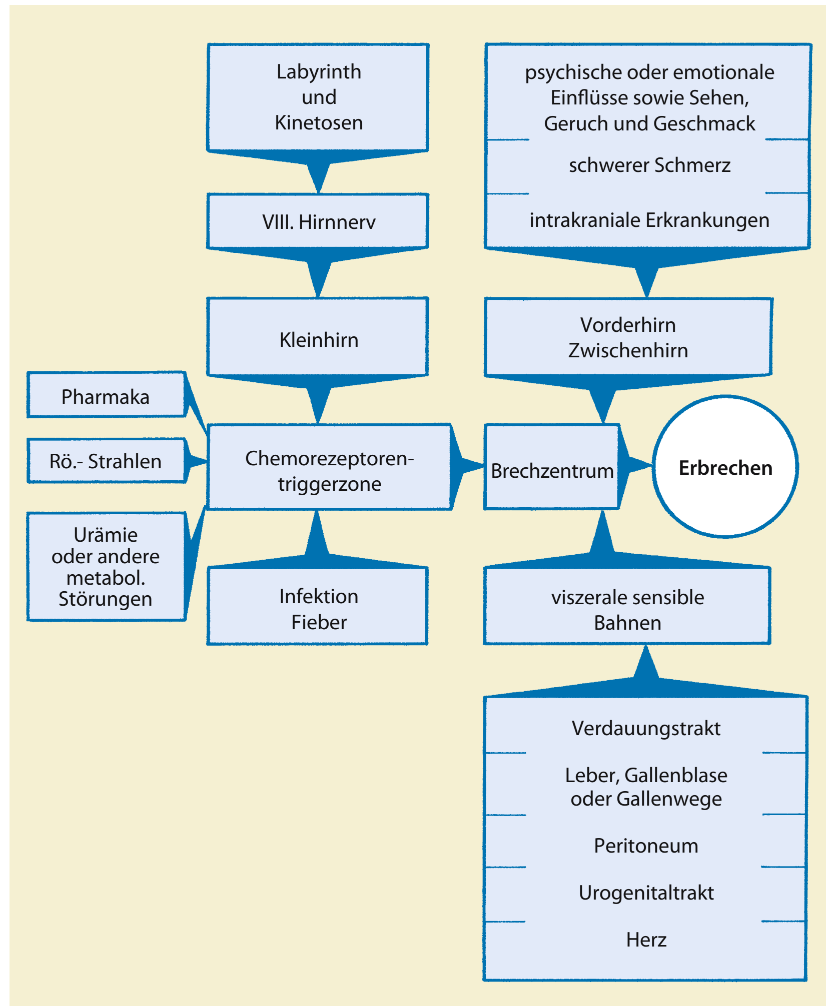


Abb. 4.16. Stimulation des Brechzentrums im Hirnstamm

toxische Allgemeininfektionen, Lebensmittelvergiftung, konzentrierte Kochsalzlösung
- **vestibulär:** Menière-Krankheit, Neuronitis vestibularis, Kinetosen.

Komplikationen. Gewichtsverlust, Exsikkose, hypochlorämische und hypokaliämische Alkalose mit Azotämie, Mallory-Weiss-Syndrom, Boerhaeve-Syndrom, Aspirationspneumonie.
Therapie: Gabe von Antiemetika (Tab. 4.2).

Obere intestinale Blutung

Die Tab. 4.3 zeigt mögliche Blutungsquellen und ihre Häufigkeit.

Diagnostik. Der Nachweis gelingt fast immer durch Notfallendoskopie.

Therapie. Entsprechend dem Krankheitsbild.

4.3.3 Untersuchungsmethoden

Endoskopie mit Biopsie und Zytologie

Durchführung mit vollflexiblen Videoendoskopen (bzw. Panendoskopen), die einen Instrumentierkanal für Biopsiezangen, Zytologiebürsten, Schlingen zur Polypenentfernung und Koagulationssonden zur Blutstillung besitzen. Diese Untersuchungsmethode hat die Röntgenuntersuchung in den Hintergrund gedrängt.

Röntgenuntersuchung

Darstellung von Magen und Duodenum mit Kontrastmittel (Bariumsulfatbrei) und Doppelkontrastverfahren (Bariumsulfatbrei plus Gas). Prallfüllung zur Erkennung von Stenosen, Füllungsdefekten, Nischen, wandstarren Bezirken bzw. zur Beurteilung der Dehnbarkeit. Reliefaufnahmen zur Darstellung der Schleimhautoberfläche.

Tabelle 4.2. Antimetika

Arnzeimittelgruppe	Präparate	Indikation
Antihistaminika	Dimenhydrinat, Meclozin	Kinetosen, Commotio, Magenerkrankungen
Anticholinergika	Scopolamin	Kinetose, postoperative Nausea
Prokinetika (periphere und zentrale Dopaminrezeptorantagonisten)	Metoclopramid, Domperidon	Magenerkrankungen, Erbrechen durch zytotoxische Pharmaka
Antiserotonine (5-HT3-Rezeptor-Antagonisten)	Dolasetron, Granisetron, Ondansetron, Palonosetron, Ramosetron	Chemotherapie bei Malignomen
Neuroleptika (starke Dopaminrezeptor-Antagonisten und Antihistaminika)	Haloperidol, Droperidol	verschiedene Ursachen des Erbrechens
Phenothiazine (Dopaminrezeptor-Antagonisten)	Chlorpromazin, Fluphenazin	verschiedene Ursachen des Erbrechens
Glukokortikoide	Betamethason, Dexamethason	in Kombinationen gegen schweres Erbrechen unter Chemotherapie

Tabelle 4.3. Blutungsquellen von oberen intestinalen Blutungen mit Häufigkeit des Vorkommens

Blutungsquelle	Häufigkeit in %
Peptische Ulzera	35–62
Varizen	4–31
Mallory–Weiss-Risse	4–13
Gastroduodenale Erosionen	3–11
Erosive Ösophagitis	2–8
GAVE–Syndrom (gastrale antrale vaskuläre Ektasie), Abb. 4.17	1–3
Malignome	1–4
Nicht identifiziert	7–25



Abb. 4.17. Gastrale antrale vaskuläre Ektasie (GAVE) (Sammlung Prof. Frieling)

4.3.4 Reizmagen (funktionelle Dyspepsie)

Definition. Symptomenkomplex aus frühzeitigem und/oder postprandialem Völlegefühl, epigastrischen Schmerzen, Übelkeit, Aufstoßen und Sodbrennen, der im Oberbauch lokalisiert wird, ohne dass mit den gängigen Untersuchungsmethoden ein organisches Korrelat zu finden ist.

Epidemiologie. Die funktionelle Dyspepsie gehört zu den häufigen Gründen für einen Arztbesuch. Etwa 25% der Bevölkerung leiden gelegentlich an dyspeptischen Beschwerden.

Ätiologie. Über die Kausalfaktoren herrscht Unklarheit. Diskutiert werden viszerale Hypersensitivität, postinfektiöse Motilitätsstörung, Hyperazidität, Helicobacter-pylori-Infektion, Stress und psychologische Auffälligkeiten.

Diagnostik. Ausschluss organischer Erkrankungen mit ähnlicher Symptomatik: gastroösophageale Refluxkrankheit, Gastritis, peptisches Ulkus, Gallenwegs- und Pankreaserkrankungen, Laktoseintoleranz, Angina abdominalis, Medikamentenunverträglichkeit.

Therapie. Symptomatisch mit Aufklärung über mögliche Pathomechanismen. Hinweis auf das Fehlen einer organischen Erkrankung.

Medikamente: Säurehemmung (PPI), Prokinetika (Metoclopramid), Phytotherapeutika, Kümmel- und Pfefferminzöl, Helicobacter-pylori-Eradikation, trizyklische Antidepressiva.

4.3.5 Akute Gastritis

Ursachen. Nahrungsmittelvergiftung (Staphylokokkenenterotoxine), konzentrierter Alkohol, Medikamente (Acetylsalicylsäure, Phenylbutazon, Indomethazin u.a.), chemische Gifte (Aceton, Ammoniak, Detergentien u.a.), Säure- und Laugenverätzung, akute Infektionskrankheiten, Salmonellosen, außerdem Kreislaufschock, Sepsis, Verbrennungen und zerebrale Prozesse).

Klinik. Frühzeitiges und/oder postprandiales Sättigungsgefühl, epigastrische Schmerzen, Übelkeit, Aufstoßen, Sodbrennen, Völlegefühl. Appetitmangel, fader Mundgeschmack, fauliges Aufstoßen, auch Übelkeit und Erbrechen. Magenschmerz sofort nach dem Essen (durch Dehnungsreiz). Je nach Ursache auch allgemeine Intoxikationserscheinungen, Fieber und Kreislaufschwäche. Bei tieferen Erosionen kommen starke Blutungen vor, gelegentlich ohne Magenbeschwerden (Aspirin). Vorübergehende Hypo- oder Achlorhydrie.

Diagnostik.
Endoskopie: Gerötete, ödematöse Schleimhaut mit Erosionen und Schleimhautblutungen. Maßgebend für die Diagnose ist der histologische Befund mit entzündlichen Infiltraten.

Therapie. Unverträgliche Medikamente absetzen. Bei Erbrechen Verabreichung von Antiemetika, um ausreichende Flüssigkeits- und Nahrungszufuhr zu gewährleisten. Vorübergehend leichte Speisen. Medikamente zur Säurehemmung (PPI). Bei einer Infektion mit Helicobacter pylori Eradikation.

4.3.6 Chronische Gastritis

Ätiologische Klassifizierung.
In der 1990 eingeführten Sydney-Klassifikation wird die chronische Gastritis in folgende Typen eingeteilt:
- **Typ A: autoimmun:** Häufigkeitsanteil 5%
- **Typ B: bakteriell** (Helicobacter-pylori-assoziiert): Häufigkeitsanteil 85%
- **Typ C: chemisch:** Häufigkeitsanteil 10%.

Seltene weitere Formen sind:
- granulomatöse Gastritis (Morbus Crohn, Sarkoidose, Tuberkulose) und
- eosinophile Gastritis.

Autoimmungastritis (Typ-A)

Pathogenetisch wirksam ist eine **Autoantikörperbildung** gegen Belegzellen, ihre Protonenpumpe und den Intrinsic-Faktor. Autoantikörpernachweis bei Typ-A-Gastritis in 50%, bei Perniziosa in >90% der Fälle. Befallen sind **Fundus** und **Corpus ventriculi.** Progredienz von der oberflächlichen über die atrophische Gastritis zur Magenatrophie mit histaminrefraktärer Anazidität und intestinaler Metaplasie (fleckförmiger oder ausgedehnter Ersatz des Magenepithels mit Dünndarmepithel), die zum Magenkarzinom disponiert. **Klinisch** ist der Prozess **asymptomatisch.** Da das Antrum nicht betroffen ist, kommt es zur reaktiven Hypergastrinämie mit Hyperplasie der ECL-Zellen (enterochromaffinähnliche Zellen). Durch den Wegfall des Intrinsic-Faktors droht eine Vitamin-B_{12}-Mangelanämie (Perniziosa). Autoantikörper gegen Belegzellen werden bei 20% der Verwandten von Patienten mit perniziöser Anämie angetroffen und bei 20% der Patienten mit Morbus Addison. In den Familien mit autoimmunologischer atrophischer Gastritis genetische Disposition durch Histokompatibilität-Haplotypen HLA-B8 und -DR3.

Helicobacter-pylori-positive Gastritis (Typ-B)

Helicobacter pylori ist ein gramnegatives gekrümmtes Stäbchen mit polaren Geißeln (Abb. 4.18). Er wird fäko-oral oder oral-oral übertragen und befällt primär das Antrum, breitet sich aber im Laufe von Jahren über den ganzen Magen aus. Histologisch imponieren Granulozyten, Lymphozyten, Plasmazellen, Regeneratepithel, Schleimdepletion, Metaplasie und fokale Atrophie.

Die **Schwere der Erkrankung** hängt von mehreren Faktoren ab:
- Virulenz des Erregerstammes
- genetische Prädisposition
- Umwelt- und Ernährungseinflüsse.

Die Helicobacter-pylori-assoziierte Gastritis gilt als **Risikofaktor** für die Entwicklung eines **Magenulkus** (70%), **Duodenalulkus** (>90%) und **Magenkarzinoms.** Magenlymphome sind zu 90% mit Helicobacter pylori assoziiert.

Diagnostik. Nachweis der H.-pylori-Infektion über Biopsie, ^{13}C-Harnstoff-Atemtest bzw. Nachweis des Erregers im Stuhl.

Therapie. Eradikation (► unten) des Helicobacter pylori ist streng indiziert bei Magen-Darm-Ulkus, MALT-Lymphomen, atrophischer Gastritis, nach partieller Magenresektion und bei familiärer Magenkarzinombelastung. Anzuraten ist die Eradikation bei funktioneller Dyspepsie, längerer NSAR-Einnahme und Ulkusanamnese.

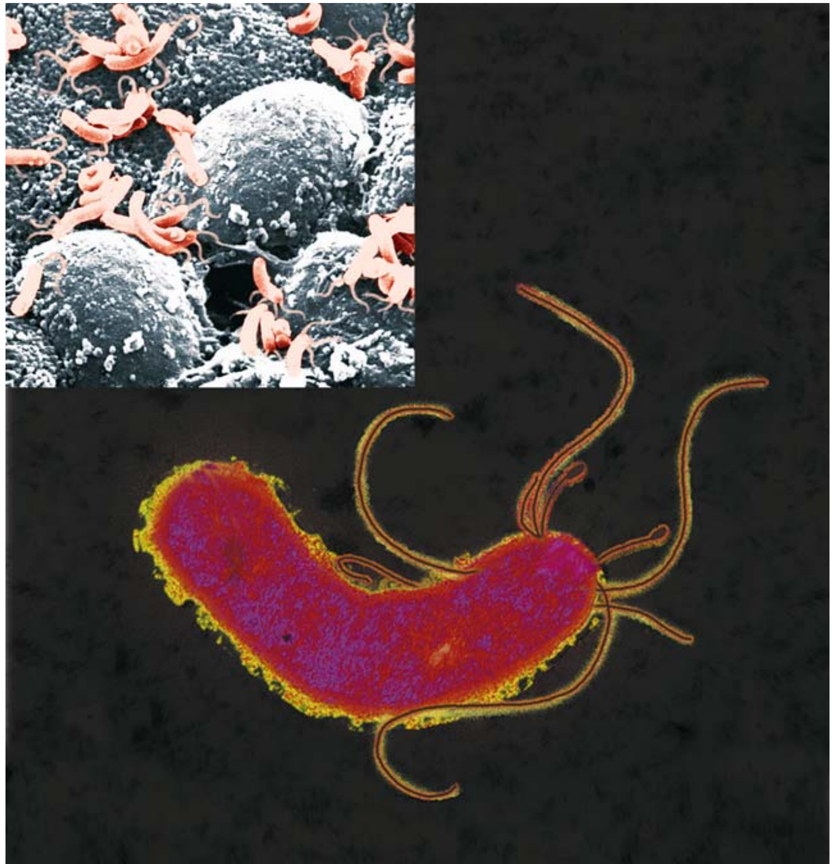
Chemisch induzierte Gastritis (Typ C)

Ursachen. Auslöser sind Aspirin, NSAR und Gallereflux.

Diagnostik. Durch Endoskopie: Typisch sind fibrinbedeckte Erosionen bzw. kleine ausgestanzte Ulzera (die zu chronischen Blutverlusten mit Eisenmangel führen können).

Therapie. Analgetika und NSAR absetzen, Säurehemmung, ggf. H.-pylori-Eradikation.

Abb. 4.18. Helicobacter pylori. Quelle: Altana/Abbott



4.3.7 Ménétrier-Krankheit

Definition. Seltene ätiologisch ungeklärte, massive Schleimhauthyperplasie im Fundus und Korpus mit großen gewundenen Falten.

Pathologie. Die Biopsie ergibt eine Hyperplasie der schleimbildenden Zellen an der Oberfläche und in den Drüsenhälsen, wodurch die Haupt- und Belegzellen verdrängt werden. In der Lamina propria sind geringe entzündliche Infiltrate nachzuweisen. In Verlauf kommt es zur eiweißreichen Exsudation mit den Erscheinungen der proteinverlierenden Enteropathie.

Klinik. Magenbeschwerden (postprandiale Schmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen), Ödeme, Körperschwäche. Beschwerden und Ödeme können in leichten Fällen fehlen, im Verlauf plötzlich auftreten und wieder verschwinden. Es resultieren Hypoproteinämie und Hypochlorhydrie. Erosionen können zu okkulten Blutungen führen. Risikofaktor für die Entwicklung eines Magenkarzinoms.

Diagnostik. Nachweis der Riesenfalten im Röntgenbild und endoskopisch. Sicherung der Diagnose durch Biopsie. Abgrenzung gegen Magenlymphom.

Therapie. Proteinreiche Diät, Antazida. In schweren Fällen totale Gastrektomie.

4.3.8 Peptische Ulzera

Definition. Umschriebener, die Muscularis mucosae überschreitende Gewebedefekte in der mit peptisch aktivem Magensaft in Berührung kommenden Schleimhaut des Magens, des Duodenums und nach Gastroenterostomie auch des Jejunums.

Ätiologie und Pathogenese. Allgemein entsteht ein peptisches Ulkus, wenn die aggressiven Faktoren (Salzsäure und Pepsin) stärker sind als die lokale Geweberesistenz. Dieses Kräfteverhältnis wird durch folgend beschriebene Kausalfaktoren gestört.

Infektion der Magenschleimhaut mit Helicobacter pylori: Erst 1982 wurde Helicobacter pylori isoliert und als wichtigster

Kausalfaktor des peptischen Ulkus erkannt. Der Erreger ist ein gramnegatives, motiles Bakterium, das mit einer Urease ausgestattet ist, die Harnstoff in Ammoniak und Kohlensäure spaltet (Abb. 4.18). Das Ammoniak scheint den H. pylori vor der Magensalzsäure zu schützen. Die Infektion mit H. pylori löst eine Entzündungsreaktion und Antikörperbildung aus, ohne ihn aus der Schleimhaut zu eliminieren. Die Ansteckung erfolgt oral-oral oder fäko-oral. Da die Prävalenz der H.-pylori-Infektion in der allgemeinen Bevölkerung durchschnittlich bis zu 50% beträgt, hielt man einen Kausalzusammenhang mit dem peptischen Ulkus zunächst für unwahrscheinlich. Es zeigte sich aber, dass die Ulzera nach Eradikation des Erregers schneller abheilten und nicht mehr rezidivierten.

Der pathogenetische Effekt des Helicobacter pylori ist im Magen anders als im Duodenum, wobei der Satz gültig bleibt: Kein Ulkus ohne Magensalzsäure.

Ulkuspathogenese im Magen: Etwa 60% der Magenulzera entstehen auf dem Boden einer durch H. pylori verursachten **chronischen Gastritis.** In diesen Fällen liegt schon eine Reduzierung der Säuresekretion vor, doch reicht die Azidität noch aus, um in der resistenzgeschwächten Magenschleimhaut einen umschriebenen Defekt zu setzen.

Ulkuspathogenese im Duodenum: Über 90% der Duodenalulzera werden durch **H. pylori** verursacht. Das Primäre ist eine Besiedlung des Antrums mit H. pylori, die zu einer Oberflächengastritis führt. Die Folge ist eine **stark gesteigerte Gastrinsekretion** mit Hyperazidität des Magensaftes, die im Bulbus duodeni die Schleimhaut angreift und Ulzera entstehen lässt. Normalerweise wird die Gastrinsekretion durch einen niedrigen intraluminalen pH-Wert gehemmt. Das geschieht durch Sekretion von Somatostatin seitens der D-Zellen in der Antrumschleimhaut. Anscheinend ist die Stimulation der Magensäuresekretion durch H. pylori darauf zurückzuführen, dass der Erreger die Somatostatinfreisetzung aus den D-Zellen hemmt. Auf welche Weise das geschieht ist ungeklärt, vielleicht durch das von H. pylori gebildet Ammoniak. Duodenalulzera könnten auch auf dem Boden einer Metaplasie von Magenschleimhaut im säuregeschädigten Duodenum entstehen.

Ulkusentstehung durch nichtsteroidale antiinflammatorische Drogen (NSAID): Durch NSAID werden 30–40% der **Magenulzera** verursacht, Duodenalulzera nur selten. Pathogenetisch entscheidend ist die **Hemmung der Prostaglandinsynthese (PGE2, PGI2) in der Magenschleimhaut** durch Blockierung der Cyclooxygenase (COX). Die gastroprotektiven Prostaglandine hemmen die Sekretion von Magensäure, steigern die Bikarbonatsekretion, die Schleimproduktion, die Mukosaperfusion, die Mukosaproliferation und damit die Regeneration von Mukosaläsionen. Nur etwa 2–4% der NSAID-Konsumenten erleiden schwerwiegende gastrointestinale Komplikationen. Die **Risikofaktoren** für solche Nebenwirkungen sind: Alter >65 Jahre, Alkoholismus, Rauchen, Kaffeekonsum, weibliches Geschlecht, positive Familienanamnese, schlechter Gesundheitszustand, gleichzeitige Einnahme von Glukokortikoiden, antineoplastischen Substanzen oder Antikoagulanzien und langdauernde NSAID-Einnahme, insbesondere von mehreren NSAID-Präparaten. Eine vorbestehende Infektion mit H. pylori steigert das Risiko wahrscheinlich nicht.

Zollinger-Ellison-Syndrom: Schwere Ulkusdiathese durch ein meistens im Pankreas lokalisiertes Gastrinom. Betrifft 0,1–1% der Ulkuspatienten.

Klinik. Peptische Ulzera, besonders des Magens, können bis zur Abheilung oder bis zum Auftreten von Komplikationen (Blutung, Perforation) symptomlos bleiben. Das ist am häufigsten bei NSAID-induzierten Ulzera der Fall.

Beschwerden: Umschriebener dumpfer Schmerz im Oberbauch, Völlegefühl, Appetitmangel, rezidivierendes Erbrechen, Sodbrennen bei gastroduodenalem Reflux. Oberbauchschmerzen beim Ulkus ventriculi kurz nach dem Essen, (Frühschmerz), beim Ulkus duodeni 1½–4 Stunden nach dem Essen und in der Nacht (Spät- oder Nüchternschmerz). Aufhören des Schmerzes beim Magenulkus nach Entleerung des Magens, beim Duodenalulkus nach Einnahme einer kleinen Mahlzeit, in beiden Fällen nach Applikation eines Antazidums.

Typisch ist der periodische Wechsel von mehrwöchigen Schmerzphasen und längeren beschwerdefreien Intervallen.

Intensiver antazidaresistenter **Dauerschmerz, Schmerzausbreitung** über das ganze Epigastrium bzw. in den Rücken bei **Penetration** bzw. **gedeckter Perforation,** akutes Abdomen bei freier Perforation.

Plötzliches Nachlassen eines intensiven Ulkusschmerzes ist ein Hinweis auf eine akute Blutung.

Völlegefühl, Appetitmangel, rezidivierendes Erbrechen bei Pylorusstenose. Sodbrennen bei sekundärem gastroösophagealem Reflux.

Körperlicher Untersuchungsbefund: Ernährung- und Kräftezustand beim unkomplizierten Ulkus gewöhnlich normal. Abdominaler Tastbefund normal oder umschriebene Druckempfindlichkeit im mittleren Epigastrium. Bei **Perforation** und **Penetration muskuläre Abwehrspannung,** Head-Zone zwischen dem 6. und 12. Brustwirbel in Rückenmitte. Bei Pylorusstenose epigastrische Vorwölbung, sichtbare Peristaltik, Plätschergeräusche.

Bei **großer Ulkusblutung** Blässe, Tachykardie, Blutdruckabfall, Hämatemesis, Hämtochezie oder Teerstuhl.

Diagnostik.
Gastroduodenoskopie: Sicherung der Ulkusdiagnose (Abb. 4.19). Biopsie zum direkten Nachweis von H. pylori und zum Karzinomausschluss obligatorisch. Wiederholung zur Kontrolle des Therapieerfolges und erneutem Karzinomausschluss nach







Abb. 4.19a–c. Endoskopische Befunde von peptischen Ulzera. a Frisches Ulcus ventriculi, b Ulcus ventriculi in Abheilung, c Ulcus duodeni simplex (Sammlung Prof. Frieling)

4–6 Wochen. Notfallendoskopie bei großer Blutung. Beim Ulcus duodeni ist eine Biopsie zum Helicobacternachweis und Karzinomausschluss nicht erforderlich.

Gastrinbestimmung im Serum: Bei Verdacht auf Zollinger-Ellison-Syndrom (Gastrinom).

Indirekter Nachweis der H.-pylori-Infektion: Bestimmung spezifischer Antikörper im Serum, ^{13}C-Atemtest.

Helicobacter-pylori-Stuhltest: Nachweis von H. pylori-Antigen mit einem Enzymimmunassay mit hoher Spezifität und Sensitivität möglich.

Komplikationen der Ulkuskrankheit

Komplikationen der Ulkuskrankheit
Blutung
Penetration
Perforation
Pylorusstenose

Blutung

Die Inzidenz beträgt 5%. Nach Forrest wird die **Blutungsquelle** wie folgt klassifiziert (Abb. 4.20 und 4.21):

Während der Blutung:
- Typ Ia: arterielle spritzende Blutung
- Typ Ib: Sickerblutung

Nach der Blutung:
- Typ IIa: sichtbarer Gefäßstumpf
- Typ IIb: Koagel auf Läsion
- Typ IIc: mit Hämatin belegte Läsion

Potenzielle Blutungsquelle:
- Typ III: Läsion ohne o. g. Kriterien

Mitunter ist die Blutung das erste Symptom eines bis dahin stumm verlaufenen Ulkus.

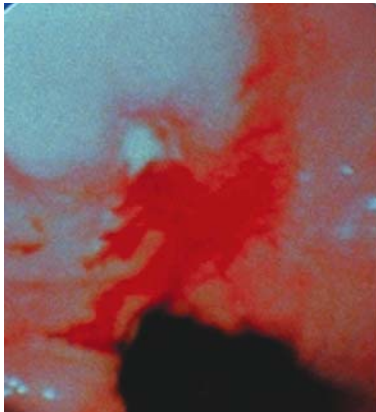
! Symptome je nach Schwere der Blutung: Teerstuhl, Anämie, Hämatemesis oder Massenblutung mit hämorrhagischem Schock.

Diagnostik. Erfolgt endoskopisch.

Penetration

Klinik. Therapieresistente Schmerzen. Bei Penetration ins Pankreas: Begleitpankreatitis mit Konglomerattumor. Bei Penetration ins Kolon Fistelbildung.

Diagnostik. Durch Magendarmpassage mit wasserlöslichem Kontrastmittel.



Forrest Ib



Forrest IIa



Forrest III

Abb. 4.20. Blutende Ulcera ventriculi, klassifiziert nach Forrest (Sammlung Prof. Frieling)



Abb. 4.21. Blutendes Ulcus duodeni (Forrest IIb) (Sammlung Prof. Frieling)

Perforation

Austritt von Magensaft in die freie Bauchhöhle.

Klinik. Plötzlich stechender Schmerz im Oberbauch, der sich unter Abwehrspannung über das ganze Abdomen ausbreitet.

Diagnostik. Röntgen: Luft unter dem Zwerchfell auf der Abdomenleeraufnahme.

Pylorusstenose

Seltener als Blutung und Perforation. Entsteht gewöhnlich nach jahrelanger Ulkusanamnese. In 50% der Fälle fibrotische Stenose mit frischem Begleitulkus.

Klinik. Zunächst Völlegefühl, Aufstoßen und schmerzhafte Stenoseperistaltik, nach Dekompensation der Antrumpumpe Übelkeit, Erbrechen, Exsikkose, Hypovolämie mit extrarenaler Azotämie, Hypokaliämie, Hypochlorämie und metabolischer Alkalose.

Diagnostik. Gastroskopie nach Magenspülung.

Therapie der Ulkuskrankheit

Konservative Therapie.

Allgemeine Maßnahmen: Bei starken Schmerzen und drohenden Komplikationen Bettruhe, evtl. leichte Sedierung. Passierte Vollkost zur Entlastung der Magenperistaltik.

Ausschaltung der Magensäure: Totale Blockade der Säuresekretion mit Inhibitoren der Protonenpumpe (Omeprazol 2×40 mg, Lansoprazol 2×30 mg, Pantoprazol 2×40 mg, jeweils kurz vor der Mahlzeit). **Wirkungsmechanismus:** Der Inhibitor wird auf dem Blutweg als neutrales Molekül von den Belegzellen aufgenommen und im sauren Milieu unter Aufnahme eines Protons in ein Sulfonamid umgelagert. Dieses verbindet sich dann über S-S-Brücken mit Cysteinylresten der H^+/K^+-ATPase. Dabei wird das Enzym zerstört und muss neu gebildet werden. Nach mehrtägiger Behandlung ist die Säuresekretion um >95% reduziert. Anschließend dauert es 4–5 Tage bis sie wieder die volle Kapazität erreicht. Wichtig ist die Einnahme der Inhibitoren kurz vor der Mahlzeit, da sie nur im Stadium der Säuresekretion einen optimalen Effekt auf die Belegzellen haben.

Schleimhautschutzmittel: Zur adjuvanten Therapie bzw. Prophylaxe geeignet:

- **Sucralfat:** Sucrose, deren Hydroxylgruppen mit Sulfat und Aluminiumhydroxid substituiert sind, bildet eine visköse Substanz, die auf der Schleimhaut haftet und peptischer Ver-

dauung entgegenwirkt. Bindet Gallensäuren bei duodenogastralem Reflux.

- **Kolloidales basisches Bismutnitrat:** Es bedeckt den Ulkusgrund, bindet Pepsin, steigert die Prostaglandinbildung und wirkt auch gegen H. pylori.
- **Misoprostol:** Ein stabiles Prostaglandin E_1-Analogon, das vor NSAID-induzierten gastroduodenalen Mukosaläsionen schützt. Erzeugt aber in 30% der Fälle Diarrhöen.

Therapie der Helicobacter-pylori-Infektion: Da die wirksamen Antibiotika im sauren Milieu an Aktivität verlieren, werden als Basismittel Protonenpumpeninhibitoren in der oben angegebenen Dosierung hinzu gegeben.

Charakteristika der hauptsächlich eingesetzten Antibiotika:

- **Clarithromycin** ist die beste Substanz der Makrolidgruppe, aber resistente Stämme werden selektiert.
- Gegen **Amoxicillin** gibt es keine Resistenz, aber es diffundiert im Magengewebe schlecht, entfällt bei Penicillinallergie.
- **Metronidazol** diffundiert exzellent, aber es induziert und selektiert resistente Stämme.

Bewährte Triplekombinationen für 7–10 Tage mit einer Eradikationsquote um 90% sind:

- **Italienisches Triple:** PPI (2×40 mg Omeprazol/Tag oder Pantoprazol) + Clarithromycin 2×500 mg) + Metronidazol (2×500 mg).
- **Französisches Triple:** (PPI wie oben) + Amoxicillin (2×1 g) + Clarithromycin (2×500 mg).

! Neuerdings wurde für Therapieversager die Dreifachkombination aus Rabeprazol, Levofloxacin und Rifbutin empfohlen.

Im Anschluss an die Kombinationsbehandlung muss der PPI für 4–6 Wochen weiter gegeben werden. Nach 8 Wochen sollte die Ulkusheilung abgeschlossen sein. Endoskopische und bakteriologische Endkontrolle sind geboten, vor allem beim Ulcus ventriculi, um ein Karzinom sicher auszuschließen. In manchen Fällen bilden sich die Atrophie der Magenschleimhaut und die intestinale Metaplasie zurück.

Therapie der NSAID-induzierten Ulzera: NSAID sind abzusetzen, bzw. durch andere Analgetika auszutauschen. Unter Behandlung mit PPI und Schleimhautschutzmitteln heilen die Ulzera ab. Selbst bei fortgesetzter NSAID-Einnahme bilden sich Magen- und Duodenalulzera unter PPI-Schutz zurück. Misoprostal dient nur zur Prophylaxe. Endoskopische Erfolgskontrolle nach etwa 8 Wochen.

Chirurgische Therapie.

Indikationen: Seit Einführung der Protonenpumpenhemmer und einer effektiven Antibiotikatherapie gegen H. pylori ist die Ulkuschirurgie stark rückläufig. Indiziert sind operative Eingriffe nach mehreren erfolglosen Therapiezyklen (Patientencompliance sichern) und beim Auftreten von Komplikationen wie Penetration, Perforation, Pylorusstenose oder Blutung. Ein Zollinger-Ellison-Syndrom vorher ausschließen.

Nichtresezierende Verfahren

Übernähung: Indiziert bei Ulkusperforation. Es erfolgt die längsovale Exzision des Ulkus mit querem Verschluss. Meistens wird eine proximale selektive Vagotomie durchgeführt.

Umstechung: Indiziert bei akuter Blutung. Im Ulkusgrund müssen alle zuführenden Arterienäste unterbunden werden.

Vagotomie: Denervierung der Belegzellen zur Ausschaltung der vagalen Säurestimulation. Reduziert die basale Säuresekretion um etwa 60%:

- **Trunkale Vagotomie (TV):** Durchtrennung aller Vagusfasern auf subdiaphragmalem Niveau. Heute obsolet.
- **Selektive totale Vagotomie (STV):** Wird heute nicht mehr durchgeführt.
- **Selektive proximale Vagotomie (SPV):** Denerviert werden lediglich die belegzellentragenden Fundus- und Korpusareale. Die antralen Äste werden geschont, so dass sich eine Pyloroplastik erübrigt.

Resezierende Verfahren

Durch Entfernung des gastrinbildenden Antrums und von Teilen des Korpus, die Belegzellen enthalten, wird die Säurebildung weitgehend ausgeschaltet (Abb. 4.22). Ein vorhandenes Magenulkus wird stets mitentfernt.

Billroth-I-Resektion: Magenrest und Duodenum werden termino-terminal oder termino-lateral vereinigt (Gastroduodenostomie). Die duodenale Speisepassage bleibt erhalten (Abb. 4.22a).

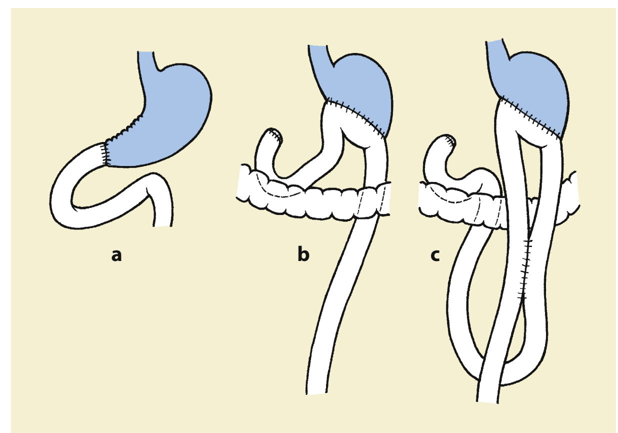


Abb. 4.22a–c. Magenresektionen. **a** Billroth I mit Gastroduodenostomie und End-zu-End Anastomose, **b** Billroth II mit hinterer Gastroduodenostomie, **c** Billroth II mit vorderer Gastroduodenostomie und Braun-Enteroanastomose

Komplikationen: Dumpingsyndrom, duodenogastraler galliger Reflux mit Ösophagitis.

Billroth-II-Resektion: Nach der Zweidrittelresektion des Magens wird das Duodenum blind verschlossen und zur Wiederherstellung der Magendarmpassage eine retrokolische Gastrojejunostomie angelegt (◘ Abb. 4.22b und c). Zur Ableitung des Duodenalsafts wird die hochgezogene Jejunumschlinge latero-lateral mit dem Duodenum anastomosiert (Braun-Anastomose).
Komplikationen: Dumpingsyndrom, Refluxgastritis. Risiko des Stumpfkarzinom um das Vierfache höher als nach der Billroth I-Resektion, die deshalb bevorzugt wird.

Roux-Y-Gastroenterostomie: Das Jejunum wird an der Grenze zum Duodenum durchtrennt und retrokolisch End-zu-End mit dem Magenstumpf anastomosiert. Danach wird das distale Ende des Duodenum mittels End-zu-Seit-Anastomose an das Jejunum angeschlossen. **Vorteil:** Ein Reflux von Duodenalsaft in den Magenstumpf wird vermieden.

Therapie der Ulkuskomplikationen
Blutung: Kreislaufstabilisierung, wenn nötig mit Bluttransfusionen. Notfallgastroduodenoskopie mit endoskopischer Blutstillung (Forrest-Typen beachten). Der Gefäßstiel wird mit einem Clip verschlossen oder das Ulkus mit Suprarenin unterspritzt. Systemisch kann Somatostatin appliziert werden. Bei hohem Risiko einer Rezidivblutung kurzfristige operative Umstechung.

Penetration: Dringende Operationsindikation für ein resezierendes Verfahren. Bevorzugt wird Billroth I.

Perforation: Absolute Operationsindikation. Resektion des Ulkus und Übernähung der Perforationsstelle.

Pylorusstenose: Nach Entlastung des Magens durch Dauerabsaugung per Sonde selektive proximale Vagotomie mit Pyloroplastik.

Krankheiten des operierten Magens

Rezidivulkus Anastomosenulkus

Basiert auf mangelhafter Säuredepression durch Belassung eines zu großen Restmagens oder gastrinbildender Atrumteile. Hinzu kommen kann eine persistierende H.-pylori-Infektion.

Klinik. Oberbauchschmerz, Übelkeit, Gewichtsverlust. Auch Blutungen, Penetration und Perforation kommen vor. Oft handelt es sich um ein Ulcus pepticum jejuni an der Anastomose.

Therapie. Meistens erfolgt die Abheilung unter Protonenpumpenhemmern. Ansonsten ist eine Nachresektion notwendig, beim Anastomosenulkus in jedem Fall. Manchmal muss ein BII-Magen in einen BI-Magen umgewandelt werden.

Dumping-Syndrom

Frühdumping: Beginn **10–20 Minuten nach der Mahlzeit** mit Druck- und Völlegefühl im Epigastrium, Rumoren im Leib, Übelkeit und Brechreiz. Hinzu kommen Zirkulationsstörungen: Schweißausbruch, Schwäche, Schwindelgefühl, Tachykardie und Blutdruckabfall. Ursache ist die sturzartige Entleerung hyperosmolaren Mageninhalts in den Dünndarm, der abrupt gedehnt wird. Außerdem kommt es zu einem osmotischem Einstrom von Wasser in den Darm, das dem Blutkreislauf entzogen wird und zur Hypovolämie führt. **Therapie:** Kleine häufige Mahlzeiten.

Spätdumping: Beginn **1–3 Stunden nach dem Essen** mit den Zeichen der Hypoglykämie: Nervosität, Schweißausbruch, Hungergefühl, Schwäche, Tachykardie. **Kausalkette:** beschleunigte Magenentleerung → beschleunigte Glukoseresorption → Hyperglykämie → intensive Insulinausschüttung → Hypoglykämie nach plötzlichem Ende der Glukoseresorption. **Therapie:** Einschränkung von Zucker und leicht aufschließbaren Kohlenhydraten.

Postvagotomiesyndrom

Die proximal selektive Vagotomie mit zirkulärer Myotomie des Ösophagus führt vorübergehend zu Dysphagie und gastroösphagealem Reflux, nur selten zu Diarrhöen. **Therapie:** symptomatisch.

Schlingensyndrom

Spezifische Komplikation nach Billroth-II-Resektion.

Syndrom der zuführenden Schlinge: Stenosierung der zuführenden Schlinge im Bereich der Gastroduodenostomie mit Stase und Keimbesiedlung. **Symptome:** Appetitlosigkeit, Völlegefühl, plötzliche galliges Erbrechen, Diarrhöen. **Therapie:** Umwandlung in einen BI-Magen.

Syndrom der abführenden Schlinge: Anastomosenstenose, Abknickung oder Invagination behindern die Magenentleerung. **Symptome:** Appetitmangel, Völlegefühl, häufiges Erbrechen. **Diagnose:** durch Röntgen-MDP oder Endoskopie. **Therapie:** Versuch der endoskopischen Anastomosendehnung, bei Misslingen operative Korrektur.

Stumpfkarzinom: Entsteht frühestens nach 10–15 Jahren auf dem Boden einer Stumpfgastritis mit galligem Reflux. **Therapie:** Radikaloperation.

4.3.9 Gutartige Magentumoren

Klassifizierung.
Epitheliale Tumoren: Differenzierte (hyperplastische) Polypen, undifferenzierte (adenomatöse) Polypen, Karzinoidtumoren, heterotopes Pankreas, Magenzysten.

Mesenchymale Tumoren: Die meisten gehören in die neu gebildete Klasse der gastrointestinalen Stromatumoren (GIST): Zellreiche spindelförmige Tumoren des Ösophagus, Magens und

Darmes ohne spezifische Differenzierungsmerkmale mit Koexpression verschiedener mesenchymaler Marker, die früher den Leiomyomen hinzugerechnet wurden. Im Gegensatz zu Leiomyomen haben GIST den CD-Marker 117 (c-kit). Das biologische Verhalten ist unterschiedlich. Sie galten früher als gutartig, haben aber malignes Potenzial. Letzteres steigt mit der Größe und der Mitoserate.

Häufigkeit. Relativ selten. In Autopsieserien bis 0,9%, bei Gastroskopien 1,5–2%. Relation benigne:maligne Tumoren = 1:10.

Klinik. Gelegentlich okkulte oder manifeste Blutungen, auch Schmerzen und Völlegefühl. Die meisten gutartigen Tumoren bleiben klinisch stumm.

Diagnostik. Endoskopie mit Biopsie, Endosonographie, Röntgen-MDP.

Therapie. Bei gestielten Polypen endoskopische Abtragung, bei Adenomen operative Entfernung bzw. Abwarten unter regelmäßiger endoskopischer Kontrolle. Resektion bei allen Tumoren, die Blutungen oder andere Komplikationen verursachen. In allen Fällen postoperative Langzeitkontrollen. Die GIST sprechen auf Imatinib, einen kompetitiven Inhibitor der ATP-Bindungsstelle der c-Kit-Kinase an.

4.3.10 Bösartige Magentumoren

Epidemiologie. Auf Karzinome entfallen 95%, auf Lymphome 4% und auf Sarkome 1% der malignen Neoplasien des Magens. Die Inzidenz des Magenkarzinoms ist rückläufig. In der Bundesrepublik sind im Jahr 2002 an Neubildungen des Magens 13.132 Personen verstorben, 1968 waren es noch 25.175. In den USA ging die Sterblichkeit am Magenkarzinom in den letzten 60 Jahren von 28 auf 5/100.000 zurück. Rückläufig aber noch sehr hoch ist die Inzidenz in Japan, China, Chile und Irland. Der Häufigkeitsgipfel liegt jenseits der 6. Lebensdekade.

Ätiologie.
Helicobacter-pylori-Infektion: Das Magenkarzinomrisiko wird dadurch um das 3–6fache erhöht und verursacht die meisten Lymphome. Etwa 80% der Magenkarzinome entstehen auf dem Boden einer durch H. pylori verursachten Gastritis. Meistens ist es die atrophisch Form mit intestinaler Metaplasie. Mehr als die Hälfte der infizierten Personen entwickelt während ihrer Lebenszeit eine atrophische Gastritis und ist entsprechend gefährdet.

Autoimmungastritis: Sie führt zur Atrophie im Korpus- und Fundusbereich unter Aussparung des Antrums. Assoziiert mit perniziöser Anämie. Erhöht das Magenkarzinomrisiko 3fach. In Nordeuropa, wo sie relativ häufig vorkommt, wird sie autoptisch in 10% der Karzinomfälle angetroffen.

Barrett-Ösophagus: Disponiert zu gastroösophagealen Neoplasien.

Blutgruppe A: Steigert das Risiko aus ungeklärten Gründen.

Niedriger sozioökonomischer Status: Risikosteigerung durch Umwelteinflüsse, wahrscheinlich über karzinogen Noxen in der Nahrung.

Pathologie.
Magenkarzinome: Nach der Klassifikation von Laurén werden 2 Typen unterschieden, von denen jeder einen Anteil von 40% hat:

- **Intestinaler Typ:** Befällt primär den distalen Magen. Wächst als kompakte Tumormasse polypös oder ulzerierend, meistens auf dem Boden einer intestinalen Metaplasie. Entsprechend zeigt er drüsenartige tubuläre Strukturen. Prognostisch günstiger.
- **Diffuser Typ:** Befällt vorwiegend Korpus und Fundus; nicht selten jüngere Personen. Infiltriert und verdickt die Magenwand. Setzt sich hauptsächlich aus nicht kohäsiven Ringzellen zusammen.

Primäre Magenlymphome: Es handelt sich um Non-Hodgkin-Lymphome, die etwa 4% der Malignome des Magens ausmachen. In 92% der Fälle liegt eine H.-pylori-Infektion vor. Die Lymphome vom B-Zelltyp entstehen auf dem Boden lymphatischer Gewebeinseln, die der normalen Magenschleimhaut fehlen (MALT: Mucosa-associated lymphoid tissue) und wahrscheinlich durch H. pylori aquiriert werden. Histologisch werden MALT-Lymphome niederen und höheren Grades unterschieden. Erstere sind nicht komplett autonom, sondern stehen noch unter Stimulation durch H. pylori. Sie können sich deshalb nach Eradikation des Erregers zurückbilden.

Magensarkome: Hauptvertreter sind die Leiomyosarkome, die aus den benignen Leiomyomen hervorgehen. Sie sind meistens an der großen Kurvatur von Corpus und Antrum lokalisiert und zeichnen sich durch das Fehlen von Lymphknotenmetastasen aus.

Die ◻ Tab. 4.4 enthält die Tumorstadieneinteilung.

Klinik. Gewichtsverlust, Druckgefühl und Schmerzen im Oberbauch, Inappetenz, Abneigung gegen Fleisch, Schluckbeschwerden, Erbrechen, seltener Hämatemesis und Teerstuhl. Okkulte Blutungen mit Eisenmangelanämie. Im symptomatischen Stadium ist der Tumor gewöhnlich schon fortgeschritten.

Körperlicher Untersuchungsbefund: Resistenz im Oberbauch bei 40%, in fortgeschrittenen Fällen Lebermetastasen und Aszites.

Diagnostik.
Endoskopie: Makroskopische Tumordiagnose in 90% der Fälle möglich (◻ Abb. 4.23), zu ergänzen durch Biopsie und histologische Untersuchung.

Tabelle 4.4. Staging von bösartigen Magentumoren (UICC 1997)

Stadium 0	TisN0M0
Stadium IA	T1N0M0
Stadium IB	T2N0M0
Stadium II	T1N2M0
Stadium IIIA	T3N1M0
	T4N0M0
	T2N2M0
Stadium IIIB	T3N2M0
Stadium IV	T1-4N0-3M1
	T4N1-30M0
	T1-3N3M0

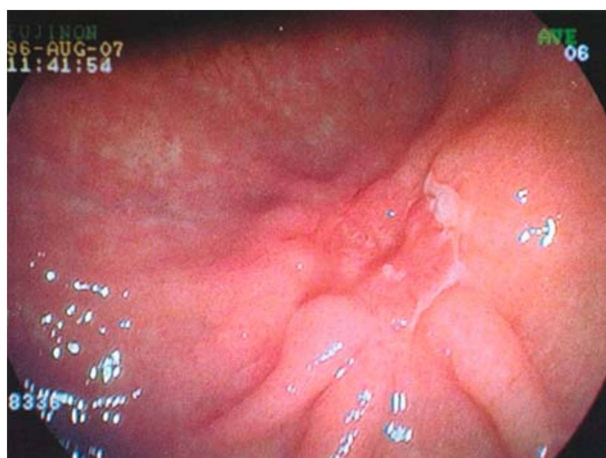


Abb. 4.23. Magenkarzinom

Endosonographie, Sonographie, Computertomographie, Laparoskopie: Notwendig zur Erfassung des T-Stadiums, zum Nachweis von Lebermetastasen und peritonealer Tumoraussaat.

Röntgenuntersuchung: Magen-Darm-Passage mit Bariumbrei und Doppelkontrasttechnik. Es gelingt der Nachweis von Wandstarre, Füllungsdefekt, Nischenbildung mit Faltenabbruch und Penetration in die Nachbarschaft.

Therapie.

Operation

Magenresektion 5 cm im Gesunden oder Gastrektomie, beide Eingriffe unter Mitnahme der regionalen Lymphknotenstationen und Resektion des großen und kleinen Netzes.

Rekonstruktionstechniken nach Gastrektomie: Roux-Y-Ösophagojejunostomie, Jejunuminterponat, jeweils mit Ersatzmagenbildung. Auch ein isoperistaltisches Koloninterponat kann verwendet werden. Bei Sarkomen ist eine Lymphknotenausräumung nicht erforderlich.

Resektionsergebnisse:

- R0: vollständige Tumorentfernung
- R1: mikroskopisch Residualtumor an den Resektionsgrenzen
- R2: keine vollständige Tumorentfernung (wirkt aber palliativ).

Chemo- und Strahlentherapie

Neoadjuvante (präoperative) und adjuvante (postoperative) Strahlen- bzw. Strahlenchemotherapie nach (R1)-Resektion ist außerhalb von Studien nicht indiziert. Aufgrund von Studien sollte bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen irresektablen Tumoren (diagnostische Laparotomie) eine **präoperative Chemotherapie** zur Tumorreduktion und Erreichen einer Resektabilität versucht werden. Die **palliative Bestrahlung** ist nur im Einzelfall (Kardiakarzinom, Skelettmetastasen sinnvoll. Mit der Chemotherapie (Doxorubicin, 4-Epirubicin, Cisplatin, 5-Fluoruracil, Mitomycin C, Etoposid, Taxotere, Irinotecan) sind nur selten komplette Remissionen zu erzielen. Etwa 65% der Patienten erleiden postoperative Rezidive. Daher sind weitere Studien mit adjuvanter Therapie angezeigt.

Vorgehen bei bestimmten Tumoren

MALT-Lymphome, die auf die Mukosa und Submukosa beschränkt sind, werden primär mit Eradikation von H. pylori behandelt (Remissionsrate 70–90%). Wenn kein Erfolg eintritt und bei allen höhergradigen Malt-Lymphomen Operation mit anschließender Strahlenchemotherapie.

Primäre Magensarkome werden reseziert.

Bei **aggressiven Tumoren** kann eine anschließende Radio- oder Chemotherapie indiziert sein.

4.4 Dünndarm

Dünndarm

Funktionen

Untersuchungsmethoden

- Digestions- und Resorptionstests

Endoskopie (Gastroskopie, Intestinoskopie, Endokapsel, Doppelballon-Intestinoskopie)

- Sonographie
- CT, MRT
- Röntgendiagnostik

Malassimiliationssyndrome

Einheimische Sprue/Zöliakie

Tropische Sprue

Laktoseintoleranz

Proteinverlierende Enteropathie

Bakterienüberwucherung des Dünndarms

Whipple-Krankheit

Dünndarmdivertikel

▼

- Duodenaldivertikel
- Jejunaldivertikel
- Meckel-Divertikel

Enteritis regionalis (Morbus Crohn)

Dünndarmtumoren

- Benigne Tumoren
- Maligne Tumoren

4.4.1 Funktionen

Motilität

Der Dünndarm ist 3 m lang, und die Dauer der Dünndarmpassage beträgt 3–5 Stunden. **Segmentale Kontraktionen** mischen den Darminhalt durch, **propulsive peristaltische Kontraktionen** dienen der Weiterbeförderung. Zwischen den Mahlzeiten erfolgt alle 90–120 Minuten eine durch den Vagus und Motilin induzierte periodische, den ganzen Dünndarm durchlaufenden intensive Peristaltik (migrierender Motorkomplex: MMC), die Reinigungsfunktion hat und dem Aufsteigen von Kolonbakterien entgegenwirkt. Die **nervale Regulation** der Dünndarmmotorik geschieht relativ autonom durch den **motorischen intramuralen Plexus** (Auerbach) und den **sensorischen submukösen Plexus** (Meissner). Anregung der Peristaltik durch Wanddehnung und Schleimhautreizung. Passagebeschleunigung in erster Linie durch ein erhöhtes Volumenload (Nahrungsvolumen, Flüssigkeitssekretion der Schleimhaut, osmotische Wasseransammlung im Darmlumen. Vaguseinfluss gering, bei maximaler Sympathikusstimulation Dünndarmparalyse (Nierenkolik, Peritonitis). Im distalen Duodenum und Jejunum wird die Peristaltik durch Cholezystokinin und Sekretin angeregt.

Digestion und Resorption

Digestion (Verdauung) ist die **Aufspaltung der Nahrung** in resorptionsfähige Produkte. Resorption (Absorption) bedeutet **Transport** der resorbierten Substanzen **durch die Darmwand in die abführenden Blut- und Lymphgefäße.** Beide Vorgänge zusammen bezeichnet man als **Assimilation.**

Verdauungssäfte und -enzyme

Pankreassekret: Die Tagesmenge beträgt ca. 1200 ml. Bestandteile sind:

- **Bikarbonat:** Bis 145 mval/l zur Neutralisation der Magensäure im Duodenum. pH-Optimum für die Digestion 7–8.
- **Proteolytische Enzyme:** Exopeptidasen (Trypsin, Chymotrypsin, Elastase) und Endopeptidasen (Carboxypeptidase A und B). Aktivierung im Darmlumen durch Enterokinase oder autokatalytisch.
- **α-Amylase:** Spaltet Stärke und Glykogen.
- **Fettspaltende Enzyme:** Lipase, Phospholipase, Cholesterinesterase.

Stimulation der exokrinen Pankreassekretion:

- **Neural:** Parallel zur zephalen Phase der Magensaftsekretion über den N. vagus.
- **Hormonal:** Sekretin (Freisetzung bei Azidität im Duodenum (pH <4,5) stimuliert Wasser- und Bikarbonatsekretion. Cholezystokinin stimuliert die Enzymsekretion (wird durch Aminosäuren, Fettsäuren und Peptide in der Darmwand freigesetzt).

Galle: Tagesmenge 800–1000 ml **Primärgalle,** die in der Gallenblase auf das 5- bis 12fache eingedickt wird, dient mit den Salzen der Gallensäuren der Fettverdauung: Emulgierung des Nahrungsfettes, mizellare Lösung und Transport der Lipolyseprodukte.

Die **Sekretion der Galle** erfolgt in den Hepatozyten. Neben den gallensauren Salzen enthält die Primärgalle **Cholesterin, Lezithin, Fettsäuren** und **Bilirubin.** Von den sekretorischen Epithelzellen der Gallenwege wird unter dem stimulierenden Einfluss der Sekretion das gleiche Volumen an Wasser mit hoher Bikarbonatkonzentration hinzugefügt. Mit ihrem Bikarbonatgehalt beteiligt sich die Galle an der Neutralisation der Magensäure.

Bei Eintritt des Chymus in das Duodenum wird in der Darmwand Cholezystokinin freigesetzt, das die Gallenblase zur rhythmischen Kontraktionen stimuliert. Gleichzeitig wird der Tonus des Sphinkter Oddi herabgesetzt. Geöffnet wird dieser aber erst richtig durch Peristaltikwellen, die über ihn hinweglaufen. Die in den Dünndarm gelangten **Gallensäuren** werden **zu 94% rückresorbiert,** eine Hälfte durch Diffusion im oberen Dünndarm, die andere durch aktive Rückresorption im distalen Ileum. Danach erfolgt in der Leber ihre erneute Sekretion in die Galle **(enterohepatischer Kreislauf)**.

Dünndarmsekret und Mukosaenzyme: Die Brunner-Schleimdrüsen zwischen Pylorus und Papilla Vateri sezernieren einen alkalischen Schleim, der zur Neutralisation der Magensäure beiträgt und das Epithel schützt. In den Lieberkühn-Krypten werden große Mengen extrazellulärer Flüssigkeit sezerniert (1800 ml/Tag), die das wässrige Vehikel für die zur Resorption gelangenden Substanzen ist. Vom Epithel der Zotten wird diese Flüssigkeit weitgehend rückresorbiert, so dass sie sich nicht ansammelt. Am Bürstensaum der Zottenepithelien befinden sich Oligo- und Disaccharidasen (z.B. Laktase), ferner Peptidasen, darunter die Enterokinase. Weiter Peptidasen sind im Zytoplasma der Zottenepithelien lokalisiert. Die Regeneration des Epithels erfolgt durch Stammzellen am Boden der Lieberkühn-Krypten. Während ihrer Wanderung an die Zottenspitze verlieren die Zellen ihre Mitosefähigkeit und differenzieren zu resorbierenden Enterozyten oder Schleimzellen aus. Von der Zottenspitze werden sie schließlich abgestoßen. Der ganze Prozess dauert 4–5 Tage. Die auch von den Stammzellen produzierten Paneth-Körnerzellen verbleiben einige Wochen in den Krypten. Sie bilden antibakterielle und antifungale Peptide (α-Defensine).

Assimilation der Proteine

Tagesmenge: 70–100 g Nahrungseiweiß und 25–35 g endogenes Eiweiß (Verdauungssekrete, Plasmaproteine, abgeschilfertes Magen- und Darmepithel.

Intraluminale Phase: Limitierte Proteolyse im Magen durch Pepsin. Hydrolyse der Hauptmenge der Proteine im Duodenum und oberen Jejunum durch die Pankreasproteasen in Oligopeptide mit 2–6 Aminosäuren (60%) und freie Aminosäuren (40%).

Intestinale Phase: Spaltung der Di- und Oligopeptide teils am Bürstensaum, teils intrazellulär (nach aktivem Transport ins Zellinnere). Aktiver Co-Transport der freien Aminosäuren und Na^+ durch die Epithelzellen mit 4 Carrier-Systemen für die Aminosäuren.

Abstromphase: Transport der resorbierten Aminosäuren durch die Pfortader zur Leber.

Assimilation der Kohlenhydrate

Tagesmenge: 150–300 g/Tag (z.B. 50% native Stärke, 38% Saccharose, 5% Laktose, 3% Fruktose).

Intraluminale Phase: Stärkeabbau durch die α-Amylase zu Oligosacchariden (Maltose, Maltotriose, α-Grenzdextrine mit 5 Glukoseeinheiten). 5% entfallen auf die Speichelamylase, 95% auf die Pankreasamylase.

Intestinale Phase: Spaltung der Disaccharide und Oligosaccharide an der Bürstensaumoberfläche der Dünndarmzotten:

- **Glukoamylase:** Maltooligosaccharide → Glukose
- **Saccharase-α-Dextrinase** (hybrides Enzymmolekül mit 2 Wirkungen):
  - Saccharose → Glukose + Fruktose
  - α-Grenzdextrine → Glukose
- **Laktase:** Laktose → Glukose + Fruktose.

Der Resorption von Glukose und Galaktose geht ein aktiver Transport von Na^+ aus den Enterozyten in die parazellulären Spalten voraus, der die intrazelluläre Na^+-Konzentration sinken lässt. Entlang dem entstandenen Konzentrationsgradienten diffundiert dann Na^+ in die Zellen mittels eines Transportproteins das gleichzeitig Glukose bindet. So kommt es zum Co-Transport von Na^+ und Glukose. Aus den Enterozyten gelangt die Glukose unter Mitwirkung anderer Enzyme und Transportproteine durch erleichterte Diffusion in die parazellulären Spalten, wo sie wegen hoher Osmolarität Wasser aus dem Lumen anzieht. Im Sog dieses Flüssigkeitsstromes (solvent drag) wird durch die interzellulären Verschlussleisten weitere Glukose ohne Zellpassage resorbiert. Die Resorption von Fruktose ist nicht an den aktiven Na^+-Transport gebunden, sondern erfolgt durch erleichterte Diffusion. Bei der Passage der Enterozyten wird ein Teil phosphoryliert und in Glukose umgewandelt.

Abstromphase: Transport der resorbierten Monosaccharide durch die Pfortader zur Leber.

Assimilation der Fette

Tagesmenge: 60–140 g, fast nur Triglyzeride. Kleine Mengen Phospholipide, Cholesterin, Cholesterinester und fettlösliche Vitamine.

Intraluminale Phase: Emulgierung des Neutralfetts in feinste Partikel durch Magen- und Dünndarmperistaltik und den Detergenzieneffekt der konjugierten Gallensäuren. Lipolyse (Hydrolyse) an der Oberfläche der Emulsionspartikel (Durchmesser <1 µm) durch die Pankreaslipase in freie Fettsäuren und α-Monoglyzeride. Cholesterinester und Phospholipide werden durch besondere Lipasen hydrolysiert. Die Lipolyseprodukte werden von Gallensäuren umschlossen zu kleinsten Mizellen (Durchmesser 3–6 nm), die den Transport an die Mikrovilli der Dünndarmzotten besorgen. Hier diffundieren Fettsäuren, Monoglyzeride, Cholesterin und Hydrolyseprodukte der Phospholipide in die Enterozyten und lassen die Gallensäuren zurück. Intrazellulär erfolgt die Resynthese der Triglyzeride und die Bildung von Chylomikronen, an der Triglyzeride (90%), Phospholipide, Cholesterin, Cholesterinester und die von der Zelle synthetisierten Apolipoproteine B48, A-I, A-II und A-IV beteiligt sind. Die fertigen Chylomikronen werden mittels Exozytose in den basolateralen Spalt ausgeschieden und auf dem Lymphweg in den großen Kreislauf transportiert. Kurz- und mittelkettige Fettsäuren diffundieren aus dem Darmlumen durch die Enterozyten in die Zottengefäße und gelangen über die Pfortader direkt in die Leber.

Resorption von Wasser und Elektrolyten

Wasser: Die resorbierten Substanzen erzeugen einen osmotischen Gradienten, der Wasser aus dem Darmlumen durch Poren in den Epithelabschlussleisten schnell nach außen diffundieren lässt.

Natrium: Der Dünndarm muss 25–35 g Natrium resorbieren, da 30 g mit den Darmsekreten sezerniert und 5–10 g mit der Nahrung aufgenommen werden. Das sind ein Siebtel des gesamten Natriums im Körper. Entsprechend gravierend wirken sich schwere Diarrhöen aus. Der Na^+-Transport erfolgt aktiv unter ATP-Verbrauch durch die basolaterale Zellmembran der Enterozyten in den parazellulären Spalt, teils im Austausch gegen H^+ oder K^+, teils begleitet von passiver Cl^--Diffusion nach außen. Im Co-Transport mit Na^+ werden Glukose und Aminosäuren resorbiert (s. oben). Die Natriumresorption wird durch Aldosteron gesteigert.

Chlorid: Im oberen Dünndarm wird Cl^- durch passive Diffusion resorbiert. Im unteren Dünndarm und im Kolon wird HCO_3^- sezerniert und gleichzeitig Cl^- resorbiert. Auf diese Weise erfolgt die Neutralisation saurer von den Bakterien gebildeter Produkte.

Bikarbonat: Im Dünndarm werden größere Mengen HCO_3^- wie folgt indirekt resorbiert: Bei der Resorption von Na^+ wird H^+ sezerniert, das im Darmlumen mit HCO_3^- zu H_2CO_3 reagiert. Letzteres zerfällt anschließend in H_2O und CO_2.

Andere Ionen: Kalium, Magnesium und Phosphat werden im Dünndarm aktiv resorbiert, einwertige Ionen leichter als zweiwertige. Die Calciumresorption wird durch Calcitriol gesteuert.

4.4.2 Untersuchungsmethoden

Digestions- und Resorptionstests

Stuhlfettbestimmung: Wichtigster Globaltest zur Erfassung der Malassimilation. Erhöhter Stuhlfettgehalt bei Maldigestion (exkretorische Pankreasinsuffizienz, intraluminaler Gallensäuremangel) und Malabsorption (Sprue, Dünndarmerkrankungen). Da der Umgang mit Stuhl lästig ist, wird die Methode selten eingesetzt.

- **Inspektion:** Gelblicher glänzender Salbenstuhl mit stechendem foetiden Geruch, der auch den Patienten bewusst ist.
- **Mikroskopischer Screeningtest:** Eine kleine Stuhlprobe wird auf dem Objektträger mit Essigsäure erhitzt, mit Sudan III gefärbt und im Mikroskop betrachtet. Fett erscheint in großen roten Tropfen. Positiv ab 20 g Fettausscheidung im Stuhl pro Tag.
- **Quantitativ:** Nach 3-tägiger Kost mit 100 g Fett pro Tag wird die gesamte Stuhlmenge gewogen und eine Probe von 10 g zur quantitativen Fettbestimmung (durch Extraktion) ins Labor geschickt. Normalwerte <6 g/Tag.

Elastase im Stuhl: Herabgesetzte Werte (<200 ng/Tag) bei exkretorischer Pankreasinsuffizienz. Sehr spezifisch. Eingesandt wird eine erbsengroße Stuhlprobe.

d-Xylose-Test: Erfasst Verkleinerungen der effektiven Resorptionsfläche im oberen Jejunum, wo diese Pentose durch Carriersysteme für Hexosen resorbiert wird. Zwei Stunden nach oraler Gabe von 25 g d-Xylose in 400 ml Wasser wird die Xylosekonzentration im Blut bestimmt. Normalwerte >20 mg/100 ml. Bei Kindern gibt man nüchtern 5 g d-Xylose und bestimmt die Harnausscheidung innerhalb von 5 Stunden. Normalwerte >1,2–1,4 g.

Laktose-Toleranz-Test: Belastung mit Laktose zum Nachweis eines Laktasemangels. Orale Gabe von 40 g Laktose in 400 ml Wasser (nüchtern). Blutzuckerbestimmung nach 0, 30, 60, 90 und 120 Minuten. **Normal:** Blutzuckeranstieg um 20 mg/dl (da Laktose in Glukose und Galaktose gespalten wird). Bei Laktasemangel fehlender Anstieg, dazu Blähungen, Flatulenz, Durchfall.

H_2-Atemtest zum Nachweis von Laktasemangel: Aus nicht resorbierter Laktose produzieren Darmbakterien bei der Bildung von Fettsäuren Wasserstoff, dessen Konzentration in der Atemluft ansteigt. Nach oraler Laktosebelastung werden bis 60 ppm (0,6%) statt normal 20–30 ppm (0,2–0,3% gemessen).

Endoskopie (Gastroskopie, Intestinoskopie, Endokapsel, Doppelballon-Intestinoskopie)

Biopsien aus dem proximalen Dünndarm lassen diverse Krankheitszustände erkennen.

Diffuse spezifische Läsionen: Whipple-Krankheit (PAS-positive Makrophagen), Immunglobulinmangel (Fehlen oder Verminderung von Plasmazellen, manchmal Giardien-Trophozoiten), Abetalipoproteinämie (postprandiale Fettspeicherung in den Mukosazellen).

Umschriebene spezifische Läsionen: Lymphome, Lymphangioektasie (Proteinverluste in den Darm), eosinophile Gastroenteritis (mit oder ohne periphere Eosinophilie), Morbus Crohn, Mikroorganismen (G. lamblia, Cryptosporidium, Isospora belli u.a.; oft bei HIV-Infektion).

Diffuse unspezifische Läsionen: Sprue/Zöliaki (lymphozytäre Infiltrate, Zottenatrophie, nicht diagnostisch), tropische Sprue (gleiches Bild).

Sonographie evtl. CT oder MRT

Darstellung von Gallenwegen und Pankreas, Erfassung abdominaler Lymphome.

Röntgendiagnostik

Methoden: Untersuchung der Dünndarmpassage mit Bariumbrei, der geschluckt oder verdünnt mit einer Sonde eingebracht wird.

Diagnostische Wertigkeit: Nachweis bestimmter Dünndarmläsionen (Divertikel, Tumoren, Strikturen, Fisteln, blinde Schlingen, Morbus Crohn, Tuberkulose. Unspezifische Zeichen der Malabsorption: Dilatation der Dünndarmschlingen, Reliefverlust, Segmentation, Bariumreste in den Faltentälern (»Schneeflocken«).

4.4.3 Malassimilationssyndrome

Definition. Störungen der Verdauung (Maldigestion) oder Resorption (Malabsorption), die zur verminderten Nahrungsaufnahme führen.

Ursachen. Die Ursachen von Malassimilationssyndromen sind in Tab. 4.5 zusammengefasst.

Klinik. Malassimilation manifestiert sich zum einen in Ernährungsstörungen verschiedenen Schweregrades, zum anderen in intestinalen Symptomen, die von den nicht verdauten und nicht resorbierten Nahrungsbestandteilen ausgehen. Die Folgen der Ernährungsstörung sind in Tab. 4.6 dargestellt.

Intestinale Symptome:

- **Steatorrhö:** Voluminöse, übel riechende Fettstühle.
- **Diarrhö:** Erhöhtes intestinales Volumen-Load durch nichtresorbierte Nahrungsbestandteile mit osmotischem Effekt. Bil-

Tabelle 4.5. Ursachen von Malassimilationssyndromen

Exkretorische Pankreasinsuffizienz	chronische Pankreatitis Pankreaskarzinom zystische Pankreasfibrose partielle oder totale Pankreatektomie	
Inaktivierung der Pankreasenzyme	Gastrinom Abmagerungsmittel	Inaktivierung der Pankreasenzyme durch duodenale Hyperazidität Orlistat (Lipase-Inhibitor)
Intraluminaler Gallensäuremangel	Lebererkrankungen Bakterienüberwucherung des Dünndarms Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs Ausschaltung der Gallensäuren	parenchymatös und cholestatisch Stase, Fisteln, Sklerodermie Ileumresektion, Morbus Crohn Cholestyramin, Neomycin, Calciumkarbonat
Dünndarmaffektionen	ausgedehnte Resektionen gastrokolische Fistel einheimische Sprue tropische Sprue Whipple-Krankheit Morbus Crohn eosinophile Enteritis Parasitosen (Giardiasis) bakterielle Infektionen (Salmonellosen) Sklerodermie Amyloidose Lymphome Strahlenenteritis	
Genetisch bedingte Enzymdefekte	Laktasemangel (Laktoseintoleranz) Resorptionsdefekte für Aminosäuren Glukose-Galaktose-Malabsorption Abetalipoproteinämie	 Hartnup-Krankheit, Zystinurie
Lymphabflussstörungen	intestinale Lymphangiektasie chronische Rechtsherzinsuffizienz konstriktive Perikarditis	

Tabelle 4.6. Folgen der Ernährungsstörung bei Malassimilationssyndromen

Symptome	Ursache
Gewichtsverlust	Spätsymptom aufgrund von mangelhafter Assimilation von Fett, Eiweiß und Kohlenhydraten
Muskelschwund, Ödeme, Körperschwäche	Zeichen des Eiweißmangels, vorherrschend bei Sprue und Dünndarmerkrankungen (Malabsorption und proteinverlierende Enteropathie); Serumalbumin ist erniedrigt
Nachtblindheit, Hyperkeratose	Vitamin-A-Mangel
Tetanie, Hypokalzämie, Osteomalazie	Vitamin-D-Mangel
Petechien, Ekchymosen	Vitamin-K-Mangel
Funikuläre Spinalerkrankung, Glossitis, perniziöse Anämie	Resorptionsstörung von Vitamin B_{12}
Hypochrome Eisenmangelanämie	Eisenresorptionsstörung, häufig bei Sprue
Parästhesien, Muskelkrämpfe	enterale Magnesiumverluste bei Sprue
Hypokaliämie und Azidose	enterale Kalium- und Bikarbonatverluste
Exsikkose	schwere osmotische Diarrhöen

dung laxierender Hydroxyfettsäuren durch Bakterien im Darmlumen.

- **Meteorismus, Flatulenz:** Fermentierung nichtresorbierter Nahrung durch Kolonbakterien unter Freisetzung von Wasserstoff (aus Kohlenhydraten und Proteinen), Methan und CO_2 (Bakterienstoffwechsel und Neutralisation intraluminaler Fettsäuren durch sezerniertes Bikarbonat).

Diagnostik.
Klinisch: Reduzierter Ernährungs- und Kräftezustand, selektive Vitaminmangelerscheinungen. Täglich 2–4 Stühle von herabgesetzter Konsistenz. Nach der Ursache muss gesucht werden.

Laboruntersuchungen: Fett im Stuhl (Inspektion!). Xylosetest, Schilling-Test.

Außerdem **Biopsie** und **bildgebende Verfahren** (▶ oben).

Therapie.
Allgemeine Maßnahmen: Substitution der entstandenen Defizite an Proteinen, Vitaminen, Mineralien und Flüssigkeit. Erhöhte Kalorienzufuhr zur Normalisierung des Körpergewichts.

Spezielle Maßnahmen: Ausreichende Substitution der Verdauungsenzyme. Diätformen je nach Grundstörung. Antibiotika bei bakteriell verursachten Erkrankungen.

4.4.4 Einheimische Sprue/Zöliakie

Definition. Von T-Lymphozyten vermittelte Enteropathie des Dünndarms, induziert durch Gluten bei Individuen mit genetischer Disposition.

Synonyme. Zöliakie (Kindesalter), glutensensitive Enteropathie.

Genetik. Die einheimische Sprue ist eine HLA-assoziierte Erkrankung. Mit wenigen Ausnahmen exprimieren die Betroffenen am häufigsten HLA-DQ2 (DQA1*0501/DQB1*201) oder HLA-DQ8 (A1*0301/B1*0302). Dieselben Haplotypen kommen aber auch in der normalen Bevölkerung vor. Untersuchungen an Zwillingspaaren ergaben, dass unter monozygoten Zwillingen 75% konkordant an Sprue erkrankten, unter dizygoten nur 11%. Die damit belegte strenge genetische Verknüpfung der Sprue kann durch HLA nur zum Teil erklärt werden.

Epidemiologie. Die auf diagnostizierten Fällen basierenden Prävalenzdaten mit 1:500 bis 1:8000 in der allgemeinen Bevölkerung sind nach neuen Untersuchungen mit serologischem Screening korrekturbedürftig. In Schweden, wo früher eine Prävalenz von 0,1% ermittelt wurde, wird sie jetzt bei Erwachsenen mit 0,5% und bei Kindern mit 1% angegeben. Die Diskrepanz beruht offensichtlich darauf, dass viele Fälle klinisch nicht diagnostiziert werden, weil sie stumm oder latent sind. Man unterscheidet 3 Kategorien:

- **Symptomatische Sprue:** Abnorme intestinale Mukosa, klinische Manifestationen, Ansprechen auf glutenfreie Nahrung.
- **Stumme Sprue:** Keine Symptome bei abnormer Mukosa.
- **Latente Sprue:** Bei normaler Nahrung normaler Biopsiebefund. Entweder wird in der Zukunft die Mukosa abnorm mit Ansprechen auf Glutenentzug oder in der Vergangenheit war eine Sprue diagnostiziert worden, die Mukosa ist aber wieder normal geworden.

Pathogenese. Gluten ist die Sammelbezeichnung für das Klebereiweiß in verschiedenen Getreidesorten (Weizen, Rogen, Gerste). Es besteht beim Weizen aus mehreren Proteinen, darunter sind die bei der Sprue pathogenen Gliadine, die wie analoge Proteine im Roggen- und Gerstenkorn als Prolamine bezeichnet werden, weil sie einen hohen Gehalt an Prolin und Glutamin haben. Beide Aminosäuren bilden in den Peptidketten der Gliadine längere Sequenzen, die vor proteolytischer Spaltung schützen. Dadurch gelangen Gliadinpeptide in den Dünndarm und werden in die Schleimhaut aufgenommen. Bei genetisch determinierten Individuen führen sie dann zur pathogenen Immunreaktion, die sich am Ort des Antigenkontaktes in einer Entzündung manifestiert.

Auf die Induktion der Immunantwort wird im Kapitel über Immunität (▶ Kap. 8.1.2) näher eingegangen. Zunächst erfolgt die Antigenpräsentation durch dendritische Zellen, die antigene Peptide an ihrer Oberfläche zusammen mit HLA-DQ2- oder DQ8-Molekülen exprimieren. Sie werden von passenden $CD4^+$-T-Lymphozyten erkannt, die danach unter Aktivierung und Proliferation eine Immunreaktion in Gang setzen. Bei der Sprue kommt es in der Mukosa unter Freisetzung diverser Zytokine zu einer zellulären Abwehrreaktion durch Effektor-T-Lymphozyten und Makrophagen, daneben zu einer humoralen Reaktion mit diversen Antikörpern: Antigliadin-IgA-Antikörper, antiendomysiale IgA-Antikörper (EMA) und Antikörper gegen die Gewebetransglutaminase (TTG-AK). Die beiden letzteren sind Autoantikörper, deren Auftreten nicht erklärt ist. Ob die Antikörper pathogene Effekte haben oder nur als Indiz für die Immunreaktion zu werten sind, ist noch offen.

Klinik.
Intestinale Manifestationen: Der Schweregrad hängt vom Ausmaß der Zottenreduktion ab, das von geringfügig bis sehr ausgeprägt variiert. Typisch sind Durchfälle, Steatorrhö, Flatulenz und Meteorismus, in schweren Fällen mit Gewichtsverlust einhergehend. Ursache der Diarrhöen sind Resorptionsstörungen der geschädigten Mukosa für Fett und Gallensäuren und ein sekundärer Laktasemangel. Disponierte Kinder erkranken an Zöliakie, sobald der Nahrung glutenhaltige Zerealien hinzugefügt werden.

Extraintestinale Manifestationen: Mitunter geben sie den ersten Hinweis auf das Vorliegen einer gluteninduzierten Sprue/Zöliakie. Sie sind entweder Folge der Malabsorption oder einer Generalisierung der Immunreaktion (■ Tab. 4.7).

Assoziierte Erkrankungen: Eine hohe Prävalenz der einheimischen Sprue wird bei diversen Autoimmunkrankheiten beob-

Tabelle 4.7. Extraintestinale Manifestation der einheimischen Sprue/Zöliakie

Manifestation	Erkrankungen
Hämatologisch	Eisenmangelanämie zerebelläre Atrophie megaloblastäre Anämie durch: – Folsäuremangel – Vitamin B_{12}-Defizit
Endokrin	Wachstumsstörungen, Hypogonadismus, Infertilität, rezidivierende Aborte
Neurologisch	Krampfanfälle, periphere Neuropathie, Läsionen der weißen Substanz im MRT, Myositis, Myopathie, Myasthenie-Syndrom, Demenz, Hirnatrophie
Weitere	Dermatitis herpetiformis, Arthritis, kryptogene Hepatitis, aphthöse Stomatitis, Alopezie, Osteopenie, exokrine Pankreasinsuffizienz

achtet. Nicht selten geht die einheimische Sprue diesen Krankheiten voraus (Tab. 4.8).

Diagnostik.
Entscheidende Kriterien:
- Charakteristische Veränderungen der Dünndarmmukosa während die Nahrung des Patienten adäquate Mengen Gluten enthält.
- Volle klinische Remission nach Entfernung des Gluten aus der Nahrung. In Zweifelsfällen muss eine Belastung mit Gluten erfolgen.

Histopathologie: Die Biopsie erfolgt endoskopisch aus dem oberen Dünndarm. **Abnorme Befunde:** Partielle oder totale Zottenatrophie, elongierte Krypten, erhöhter mitotische Index in den Krypten, intraepitheliale Lymphozyten, erhöhte Zahl von Plasmazellen in der Lamina propria, Epithelzell-Abnormitäten. Der Befund ist nicht spezifisch und erst bei Rückbildung unter glutenfreier Ernährung als Sprue-Symptom zu werten.

Serologische Marker: Suchtests zur Erfassung von Patienten, die einer Dünndarmbiopsie bedürfen und zur Kontrolle des Therapieerfolges bzw. der Einhaltung der glutenfreien Diät.
- **Antiendomysiale Antikörper (EMA):** Sie haben eine fast 100%ige Sensitivität und Spezifität für die Diagnose Sprue/Zöliakie, sofern kein IgA-Mangel vorliegt. Die Nachweismethode ist aber schwierig und zeitaufwendig und variiert hinsichtlich der Auswertung unter verschiedenen Untersuchern.
- **IgA-Antigliadin-Antikörper:** Den EMA in der Diagnostik deutlich unterlegen.
- **Tranglutaminase-Antikörper (TTG-AK):** Hoch sensitiv (>90%) und spezifisch und lassen sich mit dem ELISA relativ einfach bestimmen. Zum Screening geeignet.

Mit der Abheilung der Dünndarmläsionen unter glutenfreier Ernährung werden die Antikörpertests negativ.

Tabelle 4.8. Mit einheimischer Sprue assoziierte Erkrankungen

Selektiver IgA-Mangel
Diabetes mellitus Typ 1
Autoimmunkrankheiten der Schilddrüse
Chronische aktive Hepatitis
Sjögren-Syndrom
IgA-Nephropathie
Chronische fibrosierende Alveolitis
Zystische Fibrose
α-1-Antitrypsinmangel

Therapie. Lebenslange Elimination aller Produkte, die Weizen, Roggen und Gerste enthalten. Auch der Konsum von Haferprodukten kann unverträglich sein. Erlaubt sind Mais, Reis und Hirse. Bis zur Remission sind wegen Laktasemangel Milch und Milchprodukte zu meiden. Ratschläge können von der Deutschen Zöliakie-Gesellschaft in Stuttgart eingeholt werden. Vitamine und Mineralien sind gezielt zu ergänzen, nach Bedarf auch parenteral.

Komplikationen. Lymphome und Karzinome des Dünndarms. Häufigste Malignome sind T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome höheren Grades. Das relative Risiko wurde in einer Studie mit 6,3% ermittelt. Gefährdet sind besonders Patienten, die keine glutenfreie Ernährung einhalten. Es kann sich Refrakterität gegenüber glutenfreier Diät entwickeln, manchmal auf dem Boden einer Kollagensprue, die durch eine dichte kollagenartige Schicht unterhalb der Basalmembran gekennzeichnet ist.

4.4.5 Tropische Sprue

Definition. Malabsorptionssyndrom unklarer Ursache bei Bewohnern einiger tropischer Regionen und Besuchern, die erst nach der Rückkehr von dort erkranken.

Epidemiologie. Vorkommen in Südindien, auf den Philippinen und mehreren karibischen Inseln (Puerto Rico, Haiti). Dort können 5–10% der Bevölkerung betroffen sein. Afrika ist nicht ein-

bezogen. Generell ist die Inzidenz rückläufig, wahrscheinlich durch frühen Antibiotikaeinsatz.

Ätiologie und Pathogenese. Da Antibiotika eine Remission bewirken, wird mit einem bakteriellen Krankheitserreger gerechnet, der aber bisher nicht identifiziert werden konnte. Ausgeschlossen hat man inzwischen eine Vielzahl von Organismen, darunter G. lamblia, Yersinia enterocolica, Cryptosporidium parvum und Cyclospora cayetanesis.

Die Zottenläsionen sind nicht so ausgeprägt wie bei der einheimischen Sprue. Entsprechendes gilt für die klinischen Manifestationen.

Klinik. In Indien geht dem Malabsorptionssyndrom nicht selten eine akute Enteritis voraus, während auf Puerto Rico ein schleichender Beginn die Regel ist. Die Malabsorption manifestiert sich mit Diarrhöen, Steatorrhö, Anorexie und Gewichtsverlust. In fortgeschrittenen Fällen sind megaloblastäre Anämien und Symptome der funikulären Myelose durch Mangel an Cobalamin und Folsäure anzutreffen.

Diagnostik. Wegweisend ist der Aufenthalt oder die Rückkehr aus den tropischen Endemiegebieten.

Stuhluntersuchung: Erhöhte Fettausscheidung. Keine Ausscheidung bekannter Durchfallerreger und Zysten.

Xylosetest: Pathologisch.

Endoskopie und Biopsie des Dünndarms: Zottenatrophie unterschiedlichen Schweregrades und mononukleäre Infiltrate in der Lamina propria. Insgesamt geringere Läsionen als bei der einheimischen Sprue.

Laboruntersuchungen: Nachweis von Blutbildveränderungen und Mangel an Cobalamin und Folsäure. Schilling-Test oft pathologisch.

Therapie. Substitution von Folsäure und Cobalamin. Als Antibiotikum hat sich Tetracyclin bewährt, muss aber bis zu 6 Monaten gegeben werden (1 g Tetracyclin/Tag). Damit wird Ausheilung erreicht.

4.4.6 Laktoseintoleranz

Definition. Dyspepsie und Diarrhöen durch fehlende oder verminderte Aktivität der Laktase am Bürstensaum der Zottenepithelien des Dünndarms.

Primärer Laktasemangel

Pathogenese. Genetisch bedingt. Keine morphologischen Schleimhautveränderungen.

Formen sind:
- **Kongenitaler Laktasemangel:** Genetischer Enzymdefekt mit Laktoseintoleranz von Geburt an. Extrem selten.
- **Primärer erworbener Laktasemangel:** Normale Laktaseaktivität im Säuglingsalter. Genetisch determinierter Verlust der Laktaseaktivität nach dem Abstillen bis zu einer Restaktivität von 10% der Norm. Dadurch bleibt die Muttermilch den Säuglingen vorbehalten. **Vorkommen:** Bei den meisten Säugetieren und Menschenrassen mit Ausnahme der weißen Bevölkerung Europas und Nordamerikas, bei der die Laktaseaktivität in 80–95% der Fälle lebenslang persistiert.

Sekundärer Laktasemangel

Ätiologie. Erkrankungen des Dünndarms mit morphologischen Schleimhautveränderungen: einheimische und tropische Sprue, Enteritis regionalis, bakterielle Infektionen. Nach Billroth-II-Resektion des Magens betrifft der Laktasemangel die ersten 20 cm distal der Anastomose.

Pathophysiologie. Flüssigkeitsansammlung im Dünndarmlumen durch osmotischen Effekt der nichtresorbierten Laktose. Metabolisierung der Laktose durch Bakterien des Kolons zu Milchsäure, flüchtigen Fettsäuren, Wasserstoff und CO_2. Es resultieren beschleunigte Darmentleerung und Gasansammlung.

Klinik. Nach Milchgenuss Blähsucht, abdominale Krämpfe und Diarrhö. Viele Menschen mit primärem erworbenen Laktasemangel bleiben wegen guter Laktoseverwertung im Kolon asymptomatisch. Andererseits liegt nicht jeder Milchintoleranz ein Laktasemangel zugrunde. Die Milchintoleranz nach Magenresektionen (10–67% der Fälle) ist in ca. 30% der Fälle mit einem postoperativ manifest gewordenen primären erworbenen Laktasemangel verbunden, in den übrigen Fällen durch Schädigung der anastomosennahen Jejunumschleimhaut, beschleunigte Dünndarmpassage mit herabgesetzter Kontaktzeit und durch osmotische Effekte im Sinne des Frühdumpings bedingt.

Diagnostik. In der **Anamnese** Angaben über Milchintoleranz, wobei kleine Mengen oft toleriert werden.

Laktosebelastungstest: Pathologisch.

Laktasebestimmung in der Schleimhautbiopsie: Direkter Nachweis des Laktasemangels, oft auch der Grundkrankheit.

Therapie. Laktosearme bzw. laktosefreie Diät. Bei den sekundären Formen kann zugleich eine Intoleranz für andere Disaccharide und für Monosaccharide vorliegen.

4.4.7 Proteinverlierende Enteropathie

Definition. Krankheitszustände mit abnormen Proteinverlusten in den Gastrointestinaltrakt.

Ätiologie. Es sind folgende Erkrankungsformen zu unterscheiden:
- **mit abnormer Schleimhautpermeabilität ohne Ulzerationen:** Ménétrier-Krankheit, atrophische Gastritis, einheimische und tropische Sprue, allergische Gastroenteropathien, jejunale Divertikulose, Blindsacksyndrom, Kollagenosen, Hypogammaglobulinämie, villöses Kolonadenom.
- **mit Schleimhautulzerationen:** Magenkarzinom, multiple Magenulzera, akute infektiöse Enteritis, chronische ulzeröse Jejunitis, Enteritis regionalis, Colitis ulcerosa, Kolonkarzinom.
- **mit intestinaler Lymphstauung:** Hereditäre intestinale Lymphangiektasie, Whipple-Krankheit, Tumorbefall mesenterialer Lymphknoten, konstriktive Perikarditis, Trikuspidalklappenfehler.

Klinik. Beinödeme, auch Aszites und Pleuraergüsse (»nephrotisches Syndrom ohne Albuminurie«) durch Hypalbuminämie, Hypogammaglobulinämie ohne auffällige Infektresistenzminderung, mäßige Diarrhöneigung und Abmagerung. Symptome des jeweiligen Grundleidens.

Diagnostik. Nachweis enteraler Proteinverluste mit ^{51}Cr-Albumin. Endoskopie, Dünndarmbiopsie, CT, MRT und Röntgenuntersuchung zur Klärung der Ursache.

Therapie. Sie richtet sich nach dem Grundleiden. Bei intestinaler Lymphangiektasie Fettbeschränkung, insbesondere der mittelkettigen Triglyzeride, da Nahrungsfett den Lymphabfluss steigert.

4.4.8 Bakterienüberwucherung des Dünndarms

Definition. Aufsteigen der überwiegend anaeroben Kolonflora in den Dünndarm bei Stase des Dünndarminhalts infolge anatomischer und funktioneller Störungen des normalen Peristaltikablaufs.

Ätiologie und Pathogenese. Vorkommen bei Zustand nach Billroth-II-Resektion mit Dysfunktion der afferenten Schlinge, blinde Schlingen bzw. Blindsäcke nach Anastomosenoperationen und Fistelbildungen, Strikturen und Divertikel im Duodenum und Jejunum, Störungen der Peristaltik bei Sklerodermie, und diabetischer Neuropathie.

Anstieg der Keimzahl im Dünndarm von 10^4 auf 10^6 bis 10^8 ml. Malassimilation durch Dekonjugation gallensaurer Salze (Störung der Mizellenbildung), Schädigung des Zottenepithels, Hemmung der Vitamin B_{12}-Resorption durch Adsorption des Vitamins an die Bakterien, Bildung laxierender Hydroxyfettsäuren.

Klinik. Diarrhöen, Steatorrhö, megaloblastäre Anämie durch Cobalaminmangel.

Diagnostik. Im Serum erniedrigte Werte für Cobalamin, erhöhte für Folsäure, die von den Dünndarmbakterien gebildet wird. Bakteriennachweis im aspirierten Dünndarminhalt.

Therapie. Nach Möglichkeit chirurgische Korrektur von Passagestörungen. Breitbandantibiotika für 2–3 Wochen gegen die Bakterienbesiedlung (Tetracyclin, Metronidazol, Amoxicillin).

4.4.9 Whipple-Krankheit

Ätiologie und Pathogenese. Sehr seltene bakterielle Darmerkrankung mit generalisiertem Organbefall.
Erreger: Tropheryma whippeli, ein kleines grampositives Stäbchen von geringer Virulenz, aber hoher Infektiosität. Es ist elektronenmikroskopisch und mittels PCR zu identifizieren, bisher aber nicht anzuzüchten.

Pathognomonisch sind große schaumige PAS-positive Makrophagen in der Lamina propria des Dünndarms, angefüllt mit Erregern, die auch extrazellulär angetroffen werden. Durch Zottenschädigung und Obstruktion der Lymphbahnen kommt es zur Steatorrhö.

Weitere Manifestationen sind Gelenkbefall, Läsionen des Gehirns und des Endokards.

Klinik. Vorstadium mit arthritischen Schüben und Fieber, dann Diarrhö, Steatorrhö, Malabsorption mit Abmagerung und Kräfteverfall. Dazu zentralnervöse Symptome wie desorientiert, Gedächtnisverlust bis zur Demenz, Ophthalmoplegie, Nystagmus, Schlaflosigkeit. Seltener Herabsetzung des Gehörs und Endokarditis. Betroffen sind überwiegend Männer mittleren Alters. PCR-Nachweis von Tropheryma whippeli.

Diagnose. Sicherung durch Dünndarmbiopsie (PAS-positive Makrophagen). Bei allen unklaren Arthritiden in Betracht zu ziehen. Sicherung durch Dünndarmbiopsie.

Therapie. Antibiotikabehandlung mit Cotrimoxazol für die Dauer eines Jahres. Erfolgskontrolle durch Dünndarmbiopsie.

4.4.10 Dünndarmdivertikel

Duodenaldivertikel

Transmuskulärer Prolaps von Mukosa und Muscularis mucosae überwiegend an der Innenseite der Pars descendens duodeni

in der Nähe der Vater-Papille, die auch im Divertikel liegen kann. Relativ häufig, im Alter zunehmend. **Klinische Manifestationen** selten (5% der Fälle): Divertikulitis, Kompression des Ductus choledochus oder des Ductus pancreaticus, Obstruktion des Duodenum. **Operationsindikation** in 2–3% der Fälle.

Jejunaldivertikel

Seltener als Duodenaldivertikel. In solitärer Form überwiegend asymptomatisch. Multiple jejunale Divertikel (Anzahl bis 500) können durch Bakterienüberwucherung zu einem schweren Malassimilationssyndrom mit Schleimhautschädigung führen.

Therapie. Operation nur bei Komplikationen. Bei Bakterienüberwucherung und Divertikulitis Antibiotika (Tetracyclin, Metronidazol u. a.).

Meckel-Divertikel

Echter Blindsack des Ileums, der aus dem proximalen Abschnitt des Ductus omphaloentericus hervorgeht. Häufigkeit in Sektionsstatistiken 1–2%.

Komplikationen. Schmerzlose gastrointestinale Blutung, besonders im Kindesalter (ulzerierte ektopische Magenschleimhaut mit Säurebildung) und akute Divertikulitis mit appendizitisähnlichem Krankheitsbild.

Therapie. Chirurgisch.

4.4.11 Enteritis regionalis (Morbus Crohn)

Definition. Chronische Entzündung des Verdauungstrakts vom Mund bis zum Anus mit überwiegender Manifestation im terminalen Ileum und Kolon.
Kennzeichen: Segmentaler bzw. plurisegmentaler Befall der Darmwand, transmurale lymphozytäre Infiltrate, epitheloidzellige Granulome mit Riesenzellen (in 60% der Fälle), diskontinuierliche Schleimhautulzera und Fissuren.

Epidemiologie. Der Morbus Crohn kommt weltweit und bei allen Rassen vor. Die Prävalenz variiert jedoch deutlich: Auf 100.000 Einwohner sind es in Nordamerika 26–229, in Europa 21–243 Fälle, in Asien aber nur 6,0–70,6. Die größte Häufigkeit wird in Skandinavien und England beobachtet. Das Haupterkrankungsalter liegt zwischen dem 20. und 29. Lebensjahr. Frauen sind doppelt so häufig betroffen wie Männer.

Ätiologie und Pathogenese. Die lange Suche nach einem infektiösen Mikroorganismus als Krankheitsursache war vergeblich. Gegenwärtig wird die Hypothese favorisiert, dass die Darmwandentzündung durch Antigene aus der normalen Darmflora induziert wird, mit der das Immunsystem des Darms normalerweise im Gleichgewicht ist. Gleichgewicht bedeutet hier, dass die Darmflora nicht eliminiert wird, andererseits aber keine entzündlichen Läsionen in der Darmwand hervorruft. Es kommt lediglich zu einer kontrollierten Entzündung, die durch die Anwesenheit von T- und B-Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen in der Lamina propria dokumentiert wird. Bei keimfrei aufgezogenen Mäusen ohne Darmbakterien fehlten in der Lamina propria jegliche Entzündungszellen. Sie erschienen aber kurz nachdem sich eine normale Darmflora etabliert hatte. Durch komplexe Mechanismen sind das angeborene und adaptive Immunsystem des Darms so reguliert, dass die Immunreaktionen gedämpft und klinisch latent ablaufen. Gegen Nahrungsantigene entwickelt sich Immuntoleranz, weil antigenpräsentierende dendritische Zellen in der Mukosa auf CD4+-T-Lymphozyten nach der Bindung an das präsentierte Antigen keine Co-Stimulation ausüben. Bakterielle Antigene der normalen Darmflora werden anscheinend durch Phagozytose und Th2-abhängige Immunreaktionen in Schach gehalten, die hauptsächlich zur Sekretion spezifischer IgA-Antikörper führen. Gegen pathogene Erreger, wie z.B. Salmonellen erfolgt dagegen eine massive entzündliche Abwehrreaktion, induziert von Makrophagen, dendritischen Zellen, Neutrophilen Th1-Lymphozyten, B-Lymphozyten und Plasmazellen.

Da bei der Crohn-Krankheit keine aggressiven Darmbakterien gefunden wurden, ist an genetisch bedingte oder erworbene Störungen der dämpfenden Regulationsmechanismen zu denken. Die Bedeutung genetischer Faktoren wird daraus ersichtlich, dass 10–20% der Patienten mit Morbus Crohn eine positive Familienanamnese haben. Bei monozygoten Zwillingen liegt in 20–50% Konkordanz der Erkrankung vor. Kürzlich wurde auf dem Chromosom 16, das mit Morbus Crohn assoziierte Gen NOD2 entdeckt. Es kodiert für das Protein Nod2 in Makrophagen, das den Transferfaktor NF-κB reguliert, der Th1-abhängige Entzündungsreaktionen in Gang setzt. Die gefundenen 3 Mutationen am Lokus NOD2 bewirken eine unangemessene Aktivitätssteigerung des Faktors NF-κB. Das Erkrankungsrisiko für Morbus Crohn durch diese Genotypen betrug für Heterozygote 3%, Homozygote 38% und kombiniert-Heterozygote 44%.

Beim Morbus Crohn besteht eine chronische adaptive Immunreaktion mit Aktivierung der Th1-Lymphozyten. Diese sezernieren Zytokine, von denen Makrophagen zur Proliferation und zur Bildung von Epitheloidzellgranulomen stimuliert werden. Außerdem sezernieren aktivierte Makrophagen TNF-α, ein Zytokin, das eine Kaskade von Entzündungsreaktionen in Gang setzt. Die Behandlungserfolge mit immunsuppressiven Mitteln lassen erkennen, dass beim Morbus Crohn eine unangemessen intensive Immunreaktion abläuft.

Lokalisationen des Entzündungsprozesses, der mehrere Segmente gleichzeitig befallen kann (◘ Abb. 4.24): Speiseröhre 0,5%, Magen 6%, Duodenum 3%, oberen und mittleren Dünndarm 3%, terminales Ileum 87%, Kolon 68,5%, Enddarm 20,8%. Die befal-

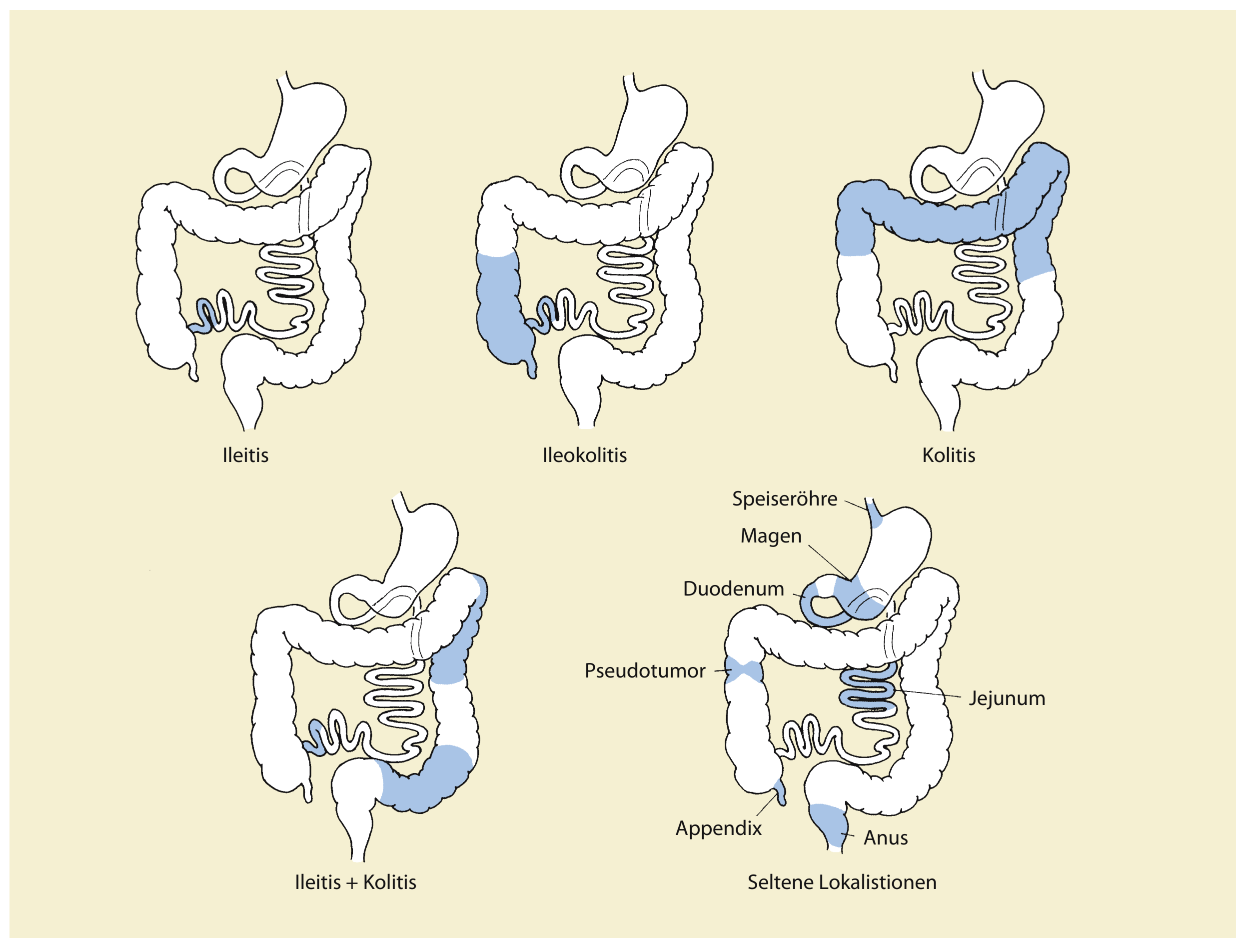


Abb. 4.24. Mögliche gastrointestinale Manifestationen des Morbus Crohn (aus N. Zöllner: Innere Medizin. Springer, Heidelberg 1991)

lenen Darmabschnitte einschließlich Mesenterium und regionale Lymphknoten sind hyperämisch und geschwollen. Im Verlauf verdickt sich die Darmwand, es kann zu Stenosen, fissuralen Ulzerationen und Abszessen kommen.

Klinik. Überwiegend schleichender Beginn mit Diarrhöen, rezidivierenden Leibschmerzen, Anorexie und Gewichtsverlust. Ein Konglomerattumor im rechten Unterbauch kann tastbar werden. Gelegentlich subakutes Krankheitsbild mit Fieber, das wegen Appendizitisverdacht zur Laparotomie führen kann. Analfissuren und Analfisteln sind ein häufiges Früh- und Begleitsymptom, sprechen gegen Colitis ulcerosa. Spezifische Läsionen im Mundbereich (Lippen- und Wangenschwellung, mediane Unterlippenfissur, Aphthen, Infiltrate, Ulzera), am Ösophagus (Dysphagie) und Magen (Gastroduodenitis) beobachtet man selten. Extraintestinale Manifestationen: Iridozyklitis, Uveitis, Erythema nodosum, Arthritis, ankylosierende Spondylitis, primär sklerosierende Cholangitis, Cholelithiasis, Nephrolithiasis (Hyperoxalurie nach Ileumresektion), Thrombophlebitiden, Pleuroperikarditis, Endokarditis, Kardiomyopathie.

Komplikationen. Sie bestimmen das klinische Bild und den Verlauf der fortgeschrittenen Erkrankung:
- **Blutungen:** Schwächer und seltener als bei Colitis ulcerosa. Sekundäre Anämie möglich.
- **Malassimilation:** Durch Gallensäuremangel (gestörte Rückresorption, bakterielle Dekonjugation), entzündliche Epithelschädigung mit Verminderung der Bürstensaumenzyme und Störung der Resorptionsmechanismen, Verkleinerung der resorbierenden Darmoberfläche (Resektion, enterale Fisteln) und sekundäre Bakterienüberwucherung des Dünndarms infolge Stenosierung des Darmlumens mit Stase. Vorkommen bei ca. 10% der Patienten mit Dünndarmbefall, nicht bei isoliertem Kolonbefall.

- **Lokale Komplikationen:** Dünndarmobstruktion (narbig oder durch akut entzündlich stenosierte Segmente, auch bei Abknickung durch Adhäsionen), Fistelbildung in 50% der Fälle (interenterisch, enterovesikal, enterovaginal, enterokutan, in Abszesshöhlen blind endend), Abszessbildung, Kompression des rechten Ureters durch Konglomerattumor, Perforation, Peritonitis, toxisches Megakolon. Bei Mitbefall des Kolons ist das Karzinomrisiko 6fach höher als in der Kontrollpopulation.

Diagnostik.

Klinische Hinweise: Intermittierende Diarrhö mit Schmerzen, besonders beim Zusammentreffen mit Fieber, Gewichtsverlust, Arthritis und perianalen Läsionen.

Serologie: Bei den entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa) werden 2 Antikörper gefunden, die sonst nicht vorkommen:

- Antikörper gegen Saccharomyces cerevisiae (ASCA)
- Antikörper gegen zytoplasmatische Komponenten der Neutrophilen mit perinukleärer Anfärbung (pANCA). ASCA sind bei 50–70% der Fälle von Morbus Crohn und nur bei 5% der Fälle mit Colitis ulcerosa nachzuweisen. pANCA haben 50–80% der Patienten mit Colitis ulcerosa und 10–25% der Patienten mit Morbus Crohn.

Laborbefunde: Indikatoren für entzündliche Prozesse (Leukozytose, erhöhte BKS, α_2-Globuline und CRP vermehrt), Serumcobalamin herabgesetzt, Anämie, Elektrolytabnormitäten, Hypalbuminämie. Stuhluntersuchungen zum Ausschluss bekannter Enteritiserreger.

Röntgenuntersuchung: Kontrast- plus Doppelkontrastverfahren führen meistens zur Diagnose: Nachweis von Wandverdickung, Pflastersteinrelief, von aphthoiden, queren und rinnenförmigen Ulzera sowie von Fisteln (Abb. 4.25). Im fortgeschrittenen Stadium narbige Veränderungen und Stenosen.

Koloileoskopie mit Biopsie: Von normaler Schleimhaut umgebene erosive Defekte, bizarre und geschlängelte Ulzera (Abb. 4.26 und 4.27). Sicherung der Diagnose durch den Nachweis von Epitheloidzellgranulomen.

CT und MRT: Erfassen die Wandverdickung und Abszesse.

Aktivitätsgrad: Zur detaillierten Bestimmung wurde 1976 der Crohn Disease Activity Index (CDAI) eingeführt. Er wird vor allem bei Therapiestudien angewendet und berücksichtigt folgende Parameter:

1. Anzahl der weichen Stühle in der letzten Woche × 20
2. Grad der Bauchschmerzen: 0–3 × 5
3. Allgemeinbefinden über eine Woche: gut 0, schlecht 1–4 × 5
4. Andere mit Morbus Crohn assoziierte Symptome: je 1 Punkt × 20

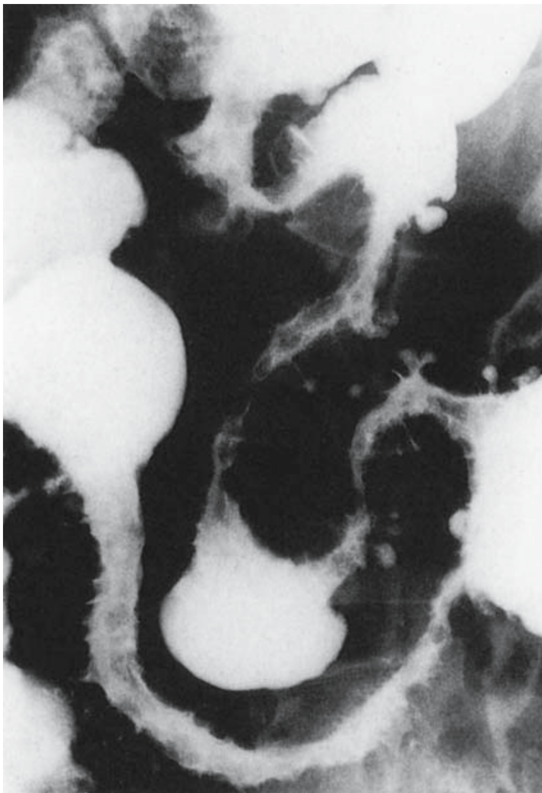


Abb. 4.25. Veränderungen des Dünn- und Dickdarms bei Morbus Crohn im Röntgenbild. Zu erkennen ist eine Engstellung des terminalen Ileums mit fissuralen Ulzerationen und ein ausgedehnter Fistelprozess. Prästenotisch ist der Dünndarm erweitert (aus N. Zöllner: Innere Medizin. Springer, Heidelberg 1991)

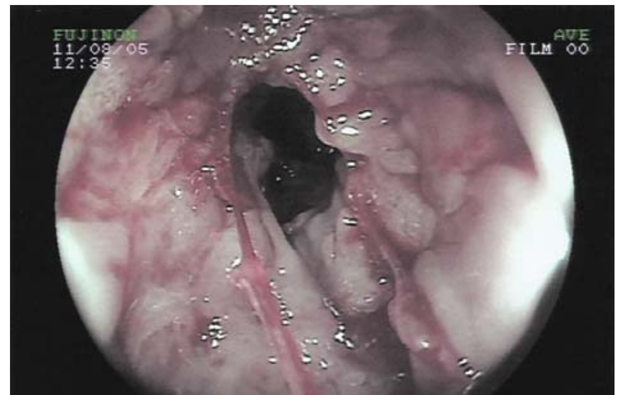


Abb. 4.26. Endoskopisches Bild eines ausgeprägten Morbus Crohn im Kolon mit typischem Pflastersteinrelief (Sammlung Prof. Frieling)





Abb. 4.27. Dickdarmstenose bei Morbus Crohn. Darstellung mit Röntgenkontrastmittel und koloskopisch (Sammlung Prof. Frieling)

5. Symptomatische Durchfallbehandlung in der letzten Woche: bei ja 1 Punkt × 20
6. Tastbare Resistenz im Abdomen: sicher 2 Punkte, fraglich 1 Punkt × 10
7. Hämatokrit: Differenz zu 47 bei Männern, zu 42 bei Frauen × 6
8. Gewicht (1-Gewicht/Standardgewicht)

Skala: 0–600 Punkte. Abnorme Werte >150 Punkte. Bei <150 Punkten ist eine Remission anzunehmen.

Therapie. Ziele sind:
- optimieren der Lebensqualität
- minimieren der Aktivität der Krankheit
- Beherrschung der Komplikationen
- Vermeidung der toxischen Medikamenteneffekte.

Konservative Therapie

Diät: Im akuten Schub und bei Darmstenosen schlackenarme, zellulosefreie Nahrung. Bei Malassimilation mittelkettige Triglyzeride. Ersatz von Wasser-, Mineral- und Vitamindefiziten. In schweren Fällen ist totale parenterale Ernährung hilfreich. Ein **Risikofaktor** für den Morbus Crohn ist **Rauchen** und sollte bei manifester Erkrankung unterlassen werden.

Traditionelle Medikamente: 5-Aminosalizylsäure (5-ASA), Sulfasalazin (nur bei Mitbefall des Kolons wirksam), Kortikosteroide (oral oder parenteral), Zytostatika (Azathioprin, 6-Merkaptopurin, Methotrexat) und Ciclosporin.

Neue Medikamente: Antikörper gegen den Tumornekrosefaktor-α (TNF-α): Infliximab ist ein monoklonaler chimärer IgG1-Antikörper (Humankomponente 75%, Mäusekomponente 25%), der TNF-α bindet und damit das Schlüssel-Zytokin für Th1-abhängige Entzündungsreaktionen ausschaltet. Er stellt eine Bereicherung für die Therapie des Morbus Crohn dar. Die meisten Patienten mit mittelschwerem und schwerem Morbus Crohn, auch mit Fisteln sprechen auf eine Infusion mit 5 mg/kg innerhalb von 14 Tagen an und bleiben 12 Wochen oder länger rezidivfrei. CDP571 ist ein chimärer IgG4-Antikörper gegen TNF-α (Human-

komponente 95%, Mäusekomponente 5%). Infusionen von 10–20 mg/kg scheinen deutlich schwächer zu wirken als Infliximab.

Therapeutische Optionen für leichte bis mittelschwere Fälle:

- **Induktionstherapie im aktiven Stadium:** Beginn mit 5-ASA 4g/Tag p.o., bei Kolonbefall Klysmen oder Zäpfchen mit Prednison (40–60 mg) oder Budesonid (9 mg), kombiniert mit Metronidazol und Ciprofloxazin peroral. Bei ungenügendem Ansprechen zusätzlich Azathioprin 2–3×50 mg/Tag. Alternativ eine Infusion mit 5 mg/kg Infliximab (noch Gegenstand von Studien).
- **Erhaltungstherapie:** 5-ASA 2–4 g/Tag, alternativ Azathioprin 50 mg/Tag oder eine zweite Infusion mit 5 mg/kg Infliximab.

Therapeutische Optionen für schwere Fälle:

- **Induktionstherapie im aktiven Stadium:** Beginn mit Prednisolon, evtl. i.v., bei verzögertem Ansprechen zusätzlich eine Infusion mit 5 mg/kg Infliximab. Zusätzlich kommen auch Metronidazol plus Ciprofloxacin oder Levofloxacin in Betracht.
- **Erhaltungstherapie:** 5-ASA 2–4 g/Tag oder eine zweite Infusion mit Infliximab.
- **Therapie aktiver Fisteln:** Metronidazol 3×400 mg/Tag plus Ciprofloxacin 2×500 mg/Tag. Dazu Azathioprin 2×50 mg/Tag. Sehr wirksam ist eine Infusion mit Infliximab.

Operative Therapie

Die meistens Patienten müssen mindestens einmal operiert werden, innerhalb von 20 Jahren 75%, innerhalb von 30 Jahren 90%.

Dringliche Eingriffe: Bei schweren Blutungen, Darmperforation, Ileus, Abszessbildung und toxischer Dilatation des Kolons.

Elektive Eingriffe: Hauptindikation ist die intestinale Obstruktion durch Fibrose und Striktur. Diese Patienten haben gewöhnlich eine lange Vorgeschichte und protrahierte obstruktive Symptome. Auch Fisteln, die sich unter medikamentöser Behandlung nicht schließen, sind eine Operationsindikation. Alle Eingriffe sind schonend durchzuführen mit Resektion von möglichst kurzen Segmenten. Bewährt haben sich Strikturplastiken, bei denen die Striktur längs eröffnet und quer vernäht wird. Bei Kolonbefall werden je nach Ausdehnung Segmentresektion, subtotale Resektion (ohne Rektum für eine spätere ileorektale Anastomose) oder totale Proktokolektomie mit Enterostoma durchgeführt. Viele Eingriffe lassen sich mit laparoskopischer Technik vornehmen.

Prognose. Der Morbus Crohn ist medikamentös nicht zu heilen und chirurgisch nur in Ausnahmefällen. Die Patienten haben jedoch eine normale Lebenserwartung. Auch Schwangerschaften werden ausgetragen. Nach dem ersten Schub bleiben rund 20% der Patienten für 10–20 Jahre asymptomatisch.

4.4.12 Dünndarmtumoren

Benigne Tumoren

Häufigkeit. Weniger als 10% aller gastrointestinalen Tumoren entstehen im Dünndarm. Davon sind 35% gutartig. Die meisten Patienten erkranken in der 5. und 6. Lebensdekade.

Klassifizierung.

- **Adenome:** Adenomatöse Polypen (häufigster benigner Dünndarmtumor) und villöse Adenome (neigen zur malignen Entartung).
- **Leiomyome:** Submukös oder subserös wachsend.
- **Lipome:** Vom Fettgewebe der Mukosa oder Serosa ausgehend.
- **Angiome:** Hämangiome oder Teleangiektasien (multipel beim Osler-Rendu-Weber-Syndrom); Blutungsquelle.
- **Peutz-Jeghers-Syndrom:** Autosomal-dominant erbliche intestinale Polyposis mit variabler Penetranz. Zusätzlich bestehen Pigmentflecken an den Lippen und im Gesicht. Es liegen nichtneoplastische Hamartome vor. Mutiert ist das Tumorsuppressorgen der Serin-Threonin-Kinase, das am Chromosom 19p lokalisiert ist. Damit erklärt sich, dass die Patienten nach einer neuen Metaanalyse ein erhebliches Risiko haben, an Malignomen von Ösophagus, Magen, Dünndarm, Kolon, Pankreas, Lunge, Mamma, Uterus und Ovarien zu erkranken. Die Darmpolypen müssen nicht entfernt werden, doch ist ein häufiges Tumorscreening erforderlich.

Klinik. Kleine Tumoren, die oft klinisch latent bleiben. Symptome sind Leibschmerzen, Obstruktion, Invagination, Blutungen nach sekundärer Schleimhautschädigung mit Ulzeration.

Diagnostik. Darstellung mit Röntgenkontrastbrei bei der Darmpassage, am oberen Ende auch endoskopisch. Blutende Tumoren sind angiographisch zu lokalisieren. Endgültige Diagnose und Abgrenzung gegen Malignome durch diagnostische Laparotomie.

Therapie. Chirurgische Entfernung symptomatischer Tumoren wegen der Gefahr lokaler Komplikationen. Keine Operationsindikation bei Peutz-Jeghers-Syndrom.

Maligne Tumoren

Karzinoide Tumoren des Dünndarms

Pathogenese. Karzinoide Tumoren werden primär pathologisch-anatomisch definiert als langsam wachsende, insofern relativ gutartige, jedoch auch metastasierende Geschwülste, die hauptsächlich im Gastrointestinaltrakt (Vorder-, Mittel- und Enddarm) und in den Lungen auftreten. Nur selten werden sie in anderen Organen (Thymus, Ovarien, Testes, Herz, Mittelohr) angetroffen. Die Tumorzellen nehmen Silbersalze auf, zeigen in der Zellkultur einen neuronalen Phänotyp und haben endokrine Eigenschaften. Die Karzinoide werden daher als neuroendokrine Tumoren klassifiziert.

Die meisten **Dünndarmkarzinoide** gehen von den **enterochromaffinen Zellen** in den **Lieberkühn-Krypten** aus, die folgende **Substanzen sezernieren:**

- **Serotonin (5-HT),** das aus Tryptophan über 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) gebildet und zu 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) abgebaut wird.
- **Kallikrein,** das im Plasma aus Kininogen die vasoaktiven Peptide Bradykinin und Kallidin freisetzt.
- **Tachikinine** (darunter Substanz P und Neurokinin-A), eine Gruppe von Peptiden mit gemeinsamen C-terminalen Aminosäuresequenzen, die vasodilatatorisch wirken.
- **Chromogranin-A,** ein Glykoprotein, das in mehrere bioaktive Fragmente (Vasostatin, Chromostatin) gespalten werden kann und von allen karzinoiden Tumoren gebildet wird.

Karzinoide Tumoren können auch von den enterochromaffinähnlichen neuroendokrinen ECL-Zellen im Magen, Duodenum und im Bronchialtrakt ausgehen. Sie sind befähigt, ein breites Spektrum von Peptidhormonen zu produzieren: Gastrin, Gastrin-Releasing-Peptid, Calcitonin, pankreatisches Polypeptid, ACTH, CRH, Glukagon und Somatostatin. Oft sind diese Hormone nur immunhistochemisch und in Tumorextrakten nachzuweisen.

Epidemiologie: Die Angaben schwanken zwischen 2,8 und 21 pro 1 Mill. Einwohner. Die Fälle von Karzinoidsyndrom haben eine Inzidenz von 0,5:100.000.

Klinik.
Karzinoidsyndrom: Tritt erst nach Metastasierung in die Leber auf, etwa bei 70% der Patienten. Symptome sind:

- **Flush:** Anfallsartige hell- oder blaurote Hautfärbung im Bereich des Kopfes und Oberkörpers, häufig postprandial, nach Anstrengungen, Aufregungen oder Alkoholkonsum. Mediatoren sind wahrscheinlich Bradykinin, Tachykinine und bei Magenkarzinoiden auch Histamin.
- **Teleangiektasien:** Bei einigen Patienten nach jahrelangen Flushattacken Teleangiektasien und verdickte Hautfalten im Gesicht, das dann zyanotisch aussieht.
- **Diarrhö mit Krämpfen und Gewichtsabnahme:** Bei 60–70% der Patienten, gelegentlich mit Malassimilation verbunden. Mediator: Serotonin.
- **Asthma bronchiale:** Anfälle von Atemnot, bei einigen Fällen mit Bronchospastik, meist während des Flushs. Mediator ungeklärt.
- **Endokard- und Klappenfibrose im rechten Herzen:** Der Mediator ist Serotonin (stimuliert Bindegewebeproliferation und Faserbildung).
- **Pellagroide Hautveränderungen:** Schuppung, Rötung und bräunliche Pigmentierung an sonnenexponierten Hautstellen (Photodermatitis durch Nikotinsäuremangel). Das zur Nikotinsäurebildung benötigte Nahrungstryptophan wird von den Tumorzellen zu Serotonin metabolisiert.

Lokale intestinale Symptome: Mit zunehmender Stenosierung des Darmes Bauchkrämpfe und Subileus, ischämische Darmschädigung und Blutungen (Kompression der Mesenterialgefäße durch Lymphknotenmetastasen), Metastasenleber.

Diagnostik. Klinisch, bei suspekten Symptomen Laboruntersuchung: 5-HIAA oder 5-HTP im Urin, Chromogranin A im Serum erhöht. Letzteres ist der zuverlässigste Marker. Feststellung der Tumorlokalisation durch Sonographie (Lebermetastasen), Röntgen-Darmpassage mit Bariumbrei, CT, MRT, Angiographie, wenn möglich Endoskopie mit Biopsie.

Therapie.
Allgemein: Psychischen und physischen Stress meiden, keine scharfen Gewürze, Alkoholabstinenz, Nikotinamid gegen Pellagra, nach Ileumresektion Vitamin B_{12}.

Symptomatisch: Somatostatin-Analoga (Octreotid, Lanreotid) subkutan, auch in Depotform. Dazu oder allein Interferon-α. Kombiniert erreichen diese Mittel eine Kontrolle des Karzinoidsyndroms in 70% und eine Stabilisierung des Tumorwachstums in 40–50% der Fälle.

Chemotherapie: Wenig effektiv. Wird in schwersten Fällen mit verschiedenen Kombinationen versucht.

Chirurgisch: Möglichkeiten eingeschränkt, da die meisten symptomatischen Patienten schon Metastasen haben. Okklusionen sind zu beseitigen. Bei jungen Patienten kommen ausgedehnte Resektionen und Lebertransplantationen in Betracht. In therapierefraktären Fällen können Chemoembolisationen der Leber hilfreich sein.

Radiotherapie: Externe Bestrahlung hat nur sehr begrenzten Nutzen. Dagegen ließ sich mit radioaktiv markierten Somatostatinanaloga in 30–40% der Fälle eine Stabilisierung erzielen.

Prognose. 5-Jahresüberlebenszeit bei lokalisierter Erkrankung 65%, nicht viel höher als bei regionalen Metastasen, bei Fernmetastasen 35%.

Adenokarzinome und Lymphome

Der Anteil an den Malignomen des Gastrointestinaltrakts beträgt 1–2%.

Adenokarzinome

Zu 90% im Duodenum und oberen Jejunum lokalisiert.

Klinik. Wachsen ulzerierend, verursachen Blutungen und hohe Darmstenosen.

Diagnostik. Röntgendarstellung mit Kontrastbrei, auch Endoskopie und Biopsie sind meistens möglich.

Therapie. Therapie der Wahl ist die totale Resektion.

Lymphome

Entstehen primär als Non-Hodgkin-Lymphome oder durch sekundären Befall. Die Lokalisation primärer Lymphome ist hauptsächlich das Ileum, selten weiter proximal. Disposition durch einheimische Sprue, Morbus Crohn und Aids.

Klinik. Periumbilikale Schmerzen, Gewichtsverlust, tastbare Tumoren, Obstruktion mit Erbrechen. Die meisten Lymphome wachsen multizentrisch.

Diagnostik. Röntgendarstellung, meistens durch diagnostische Laparotomie mit Biopsie.

Therapie. Nach Möglichkeit Resektion, sonst kombinierte Chemotherapie.

4.5 Dickdarm

4.5.1 Funktionen

Motilität

Die motorischen Aktivitäten des Dickdarms sind seiner Funktion der Kotbildung, Kotspeicherung und Kotausscheidung wie folgt angepasst:

Rechte Kolonhälfte: Ort der Speicherung zum Zweck der Eindickung durch Rückresorption von Wasser. Es erfolgen segmentale Mischbewegungen (Haustrationen) mit Drucksteigerung im Darmlumen, auch retrograde propulsive Kontraktionen vom Transversum zum Colon ascendens und Zökum.

Linke Kolonhälfte und Sigma: Transitabschnitt ohne resorptive Funktion, durch den der Kot ins Rektum befördert wird. Füllung dieses Abschnitts durch propulsive Massenbewegungen, die 3- bis 4-mal täglich (mit einem im Zökum beginnenden Kontraktionsring) den Inhalt des Colon ascendens in die linke Kolonhälfte transportieren. Propulsive Massenbewegungen können auch vom Transversum ausgehen und den Kot ins Rektum schieben.

Rektum: Ort der Kotspeicherung bis zur Defäkation. Reduziert seine Wandspannung mit zunehmender Dehnung durch den Kot. Verschluss nach außen durch den unwillkürlichen inneren und den willkürlich kontrollierten äußeren Sphinkter (aus quergestreifter Muskulatur).

Defäkation: Die Füllung des normalerweise leeren Rektums durch eine propulsive Massenbewegung des Kolons führt zur Stimulation von Dehnungsrezeptoren (»Wahrnehmungskammer«), deren afferente Impulse das Gefühl des Stuhldrangs und folgende Reflexe auslösen:
- **Intramuraler Defäkationsreflex:** Durch Wanddehnung Stimulation des intramuralen Plexus, Relaxation des inneren bzw. Kontraktion des äußeren Sphinkters, Stimulation des distalen Kolon zu weiterer propulsiver Peristaltik.
- **Spinaler Defäkationsreflex:** Über eine Stimulation des parasympathischen Sakralmarks Auslösung einer intensiven propulsiven Peristaltik des Colon descendens, Sigmas und Rektums. Der innere Sphinkter erschlafft, die Kotsäule dringt bis zum äußeren Sphinkter vor. Bleibt dieser willkürlich verschlossen, ebbt die reflektorische Peristaltik ab.
- **Willkürliche Stuhlentleerung:** Öffnen des äußeren Sphinkters, zugleich Bauchpresse und Senken des Beckenbodens. Die Bauchpresse begünstigt das Füllen der Ampulle, die Entleerung des Enddarms erfolgt aber durch die autonome Peristaltik.

Resorption und Sekretion

Normalerweise passieren pro Tag 1500 ml Chymus die Ileozökalklappe. Die Hauptmenge des Wassers und der Elektrolyte wird im Kolon resorbiert, so dass nur 100 ml Flüssigkeit mit den Fäzes ausgeschieden werden. Die Resorption erfolgt überwiegend in der proximalen Hälfte des Kolons. Natrium wird aktiv resorbiert, Chlorid sekundär und Wasser durch den osmotischen Gradienten.

Sezerniert werden Kalium (im Austausch gegen Natrium) und Bikarbonat (im Austausch gegen Chlorid). Elektrolytkon-

zentrationen im Stuhl in mmol/100 ml: Natrium 40, Kalium 90, Chlorid 15, Bikarbonat 30. Das Kolonepithel sondert Schleim ab, der den Kot gleitfähig macht. Exsudation von Flüssigkeit findet nur bei Entzündungen der Schleimhaut statt.

Bakterienflora

Das Kolon beherbergt die Masse der Darmbakterien (10^{11} bis 10^{12} Keime/g Kot), eine kompliziert und individuell unterschiedlich zusammengesetzte Mischflora. Strikt anaerobe Bakterien überwiegen die aeroben im Verhältnis 100:1.

- **Anaerobier:** Bakteroide, Eubakterium, Propionibakterium, Bifidobazillus, Fusobakterien u. a.
- **Aerobier:** E. coli und weitere Enterobakterien, Enterokokken.

Nur Aerobier werden bei der gewöhnlichen Stuhlkultur erfasst, da Luftsauerstoff die Anaerobier zerstört. **Funktionen der Kolonflora:**

- Schutz gegen Ansiedlung pathogener Keime und gegen ein Überwuchern potenziell pathogener endogener Mikroorganismen (Antibiotika können das Gleichgewicht stören)
- Metabolisierung unverdauter Nahrungsreste unter Bildung flüchtiger Fettsäuren und Gase (CO_2, H_2, Methan)
- Dekonjugierung und Dehydroxylierung gallensaurer Salze, Vitaminsynthese (B-Komplex, K).

4.5.2 Untersuchungsmethoden

Digitale Rektaluntersuchung

Nach Inspektion der Analregion Austasten des Analkanals und der Ampulla recti. Dabei auch Abtasten der Prostata bzw. des Uterus. Dient der Beurteilung des Sphinktertonus und der Erfassung von Tumoren und Hämorrhoiden.

Endoskopische Untersuchungen

Anoskopie

Mit einem kurzen starren konischen Instrument können im Analkanal innere Hämorrhoiden, Fisteln, Abszesse und Tumoren erfasst werden.

Sigmoidoskopie

Mit rigiden oder flexiblen Sigmoidoskopen.

Diagnostische Indikationen: Tumorscreening, rektale Blutung, Proktitis, Tenesmen, Amyloidosenachweis.

Therapeutische Indikationen: Hämorrhoidentherapie, Lasertherapie für Tumoren oder Angiodysplasien, Blutstillung.

Koloskopie

Mit flexiblem Koloskop bis zum Zökum.

Diagnostische Indikationen: Ausschluss bzw. Nachweis von Tumoren und Polypen bei Blut im Stuhl und zum Screening. Zur Diagnostik von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sowie zum Nachweis von Kolondivertikeln.

Therapeutische Indikationen: Abtragung von Polypen.

> **Bei Peritonitis und Perforationsverdacht ist die Koloskopie kontraindiziert.**

Virtuelle Koloskopie

Eine neue Entwicklung ist die CT- oder MRT-gestützte Kolonographie. Die Sensivität für Polypen >1 cm beträgt 90%, für kleine Läsionen (6–8 mm) aber nur 50–80%.

Röntgenuntersuchung

Barium-Luft-Doppelkontrastverfahren (retrograder Einlauf), das eine gute Darstellung der Schleimhautoberfläche ergibt. **Angio-MRT oder Angiographie** der Mesenterialgefäße zum Nachweis von Blutungsquellen und Gefäßverschlüssen.

Stuhluntersuchung

Makroskopische Beurteilung von Form, Konsistenz und Farbe. Nachweis von Blut, Schleim und Eiter (Kolitiszeichen).

Mikroskopische Untersuchung auf Parasiten. Bakteriologische und virologische Untersuchungen auf Krankheitserreger.

Bestimmung des Stuhlgewichts (normal 150–200 g/Tag), Stuhlfettbestimmung. Untersuchung auf okkultes Blut.

4.5.3 Megakolon

Kongenitales Megakolon (Morbus Hirschsprung)

Genetisch bedingtes Fehlen der Ganglienzellen (submuköser und myenterischer Plexus) im Rektosigmoid, das folglich nicht zu propulsiven Kontraktionen und zur Relaxation befähigt ist. Das aganglionäre Segment bleibt spastisch verengt und verursacht dadurch einen Rückstau des Kots mit starker Erweiterung des Kolon. In den Kontraktionszustand ist auch der innere Sphinkter einbezogen.

Die Inzidenz beträgt ein Fall auf 5000 Lebendgeburten. Erbgang und genetischer Defekt sind uneinheitlich. Bei der autosomal-dominanten Variante liegt eine Mutation des Tyrokinase-Rezeptor-Gens (RET) vor, dessen Ausfall die Einwanderung von Nervenzellen in die Darmwand verhindert. Bei der autosomal-rezessiven Form ist das Gen für den Endothelin-B-Rezeptor mutiert.

Die Krankheit manifestiert sich meistens schon in früher Kindheit (nach dem Abstillen). In weniger schweren Fällen wird sie erst bei älteren Kindern oder Adoleszenten diagnostiziert.

Klinik. Auftreibung des Abdomens, Meteorismus bei leerem Rektum. Gefahr der sekundären Enterokolitis mit tödlichem Ausgang.

Diagnostik. Durch Kontrastmitteleinlauf und tiefe Rektumbiopsie, die das Fehlen der Ganglienzellen bestätigt.

Therapie. Erfolgt chirurgisch. Zuerst wird zur Entlastung des Megakolons eine Kolostomie angelegt. Einige Monate später erfolgt die Resektion des kranken Darmsegments, kombiniert mit einer inneren Sphinkteromyotomie.

Erworbenes Megakolon

Bei der Chagas-Krankheit infolge Zerstörung des Plexus myentericus durch Pseudozysten der Trypanosomen. Die zirkulären Muskeln sind verdickt.

Als Komplikation mit erhaltenen intramuralen Ganglien bei Hirnatrophie, Rückenmarkschäden, Morbus Parkinson, Schizophrenie und Depression. Auch Myxödem, Amyloidose, Sklerodermie können zur Dilatation des Kolons führen. Das akute toxische Megakolon ist eine Komplikation der Colitis ulcerosa.

Klinik. Obstipation mit Blähbauch, gelegentlich Ileus. Ampulle stets mit Kot gefüllt.

Therapie. Symptomatisch mit Einläufen, Prostigmin und Laxantien, kausal je nach Grundleiden.

4.5.4 Kolondivertikel

Divertikulose

Erworbene, nichtentzündete Hernien der Dickdarmschleimhaut (Mukosa und Submukosa) durch die zirkuläre Muscularis interna, die von einer dünnen Schicht longitudinaler Muskelfasern bedeckt sind (Pulsionsdivertikel). Durchmesser 1 mm bis 7 cm, Anzahl einzelne bis hunderte. Hauptsitz im Sigma (95%), seltener im proximalen Kolon, wo gelegentlich angeborene Divertikel vorkommen. Die Divertikel durchdringen die zirkuläre Muskelschicht bevorzugt an den Gefäßeintrittsstellen beiderseits der Taenia mesenterialis, so dass die Vasa recta über ihre Kuppel hinweg verlaufen und hier zur Blutungsquelle werden können.

Häufigkeitszunahme mit dem Lebensalter, etwa bei 8% aller Erwachsenen und 30–40% der über 60-Jährigen. Die Entstehung wird begünstigt durch faserstoffarme Nahrung, die den Kontraktionszustand des Kolon verlängert und den intraluminalen Druck steigert. Diese Konstellation ist häufig bei chronischer Obstipation gegeben.

Klinik. Selbst ausgedehnte Divertikulosen bleiben oft klinisch stumm. Manchmal treten schmerzhafte Darmspasmen auf. Komplikationen: Divertikulitis, Blutungen.

Diagnostik. Durch Röntgenuntersuchung: Breipassage von oben oder retrograden Kontrastmitteleinlauf (Abb. 4.28) und Sigmoidoskopie.

Therapie. Faserreiche Kost (Gemüse, Vollkornbrot, Obst), zusätzliche Gaben von Weizenkleie mit reichlich Flüssigkeit.



Abb. 4.28. Multiple Divertikel im Colon descendens (aus N. Zöllner: Innere Medizin. Springer, Heidelberg 1989)

Divertikulitis

Divertikel entzünden sich, wenn Dehnung und herabgesetzte Perfusion die Schleimhautbarriere für die normale Darmflora durchlässig machen.

Klinik. Oft ist nur der Divertikelhals entzündet, was schmerzlos bleiben kann, aber als Zeichen der Abwehrreaktion die Blutsenkung beschleunigt. Schmerzen treten auf, wenn sich eine Peridivertikulitis mit Bauchfellreizung entwickelt. Der Prozess ist meistens im linken Unterbauch lokalisiert, wo sich nicht selten das schmerzhafte kontrahierte Sigma tasten lässt. Es kann auch zur gedeckten oder freien Perforation in die Bauchhöhle und zu Fisteln in die Harnblase (Luft im Urin) kommen. Blutungen aus Divertikeln sind relativ selten.

Diagnostik. Klinisch und mit dem CT. Endoskopie und Kontrasteinlauf im Akutstadium wegen Perforationsgefahr kontraindiziert. Freie Luft in der Bauchhöhle kann durch Röntgenuntersuchung (Thoraxaufnahme, Abdomenleeraufnahme in Linksseitenlage) nachgewiesen werden.

Therapie. Konservativ mit Metronidazol plus Ciprofloxacin oder Levofloxacin unter flüssig-breiiger Kost. Bei Komplikationen

(Stenose, Fistel) muss unter antibiotischer Abschirmung operiert werden.

4.5.5 Akute Appendizitis

Ätiologie und Pathogenese. Akute bakterielle Entzündung des Wurmfortsatzes durch enterogene Bakterien nach vorausgegangener Wandschädigung durch folgende Mechanismen:

- Verschluss des Appendixlumens (Fäkolithen, Fremdkörper, Parasiten geschwollene Lymphfollikel) mit Sekretstau, intraluminalem Druckanstieg und Hypoxie (durch Venenkompression oder Thrombose).
- Primäre Ulzeration der Schleimhaut nach hämatogener Infektion (Viren, Streptokokken?). Nach dem Lokalbefund sind folgende **Appendizitisformen** zu unterscheiden:
  - einfache
  - gangränöse
  - perforierte.

Epidemiologie. Inzidenz etwa 2 Fälle pro 1000 Einwohner im Jahr. Häufigkeitsgipfel zwischen dem 15. und 25. Lebensjahr. Das männliche Geschlecht ist im Verhältnis 2:1 bis 3:1 häufiger betroffen als das weibliche.

Klinik. Initial mäßiger Schmerz in der Nabelregion und im Epigastrium, danach Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen. Etwa 4–6 Stunden später Verlagerung des Schmerzes in den rechten Unterbauch und Übergang zu intensivem Dauerschmerz (lokale Peritonitis).

Untersuchungsbefunde: Fieber bis etwa 38 °C (axillar-rektale Temperaturdifferenz >0,8 °C). Klopf- und Druckschmerz im rechten Unterbauch am McBurney-Punkt (Mitte zwischen Nabel und Spina ilica ventralis). Fernschmerz im Appendixbereich bei Druck und raschem Loslassen auf der Gegenseite (Loslassschmerz), hochsitzender Druckschmerz rechts bei rektaler Untersuchung. Bei retrozökaler Lage des Appendix rechtsseitiger Flankenschmerz und Beugehaltung des rechten Hüftgelenkes. Bei gedeckter Perforation Infiltrat im rechten Unterbauch, bei freier Perforation akutes Abdomen mit bretthartem Leib.

In der Regel Leukozytose 10.000–18.000 mm^3. Die Blutsenkung steigt erst im Verlauf an.

Differenzialdiagnose. Bei Kindern und Jugendlichen akute Lymphadenitis mesenterialis (Yersinia-Enteritis) mit Spontanheilung: Übelkeit und Erbrechen vor den Leibschmerzen. Abzugrenzen sind ferner: Uretersteinkolik, Adnexitis, Cholezystitis, Morbus Crohn, Porphyrie, Meckel-Divertikulitis.

Komplikationen. Perforation mit diffuser Peritonitis, lokalisierte Perforation mit perityphlitischem Abszess, Sepsis.

Therapie. Unverzügliche Appendektomie, offen oder laparoskopisch. Bei gedeckter Perforation zunächst konservative Behandlung (Infusionen, Antibiotika, Eisblase), später nötigenfalls Abszessdrainage. Bei freier Perforation mit diffuser Peritonitis Appendektomie und Antibiotikainstillation in die Bauchhöhle. Die Letalität der Appendektomie beträgt unter Einschluss der komplizierten Fälle etwa 0,3%.

4.5.6 Colitis ulcerosa

Definition. Chronische Entzündung der Dickdarmschleimhaut mit unspezifischem Granulationsgewebe und Ulzerationen, die sich in den betroffenen Abschnitten kontinuierlich ausbreitet. Colitis ulcerosa und Morbus Crohn werden unter dem Begriff der entzündlichen Darmerkrankungen zusammengefasst.

Lokalisation. Ganzes Kolon mit Rektum 37%, Kolon bis zur linken Flexur 17%, Rektosigmoid 28%.

Epidemiologie. Daten aus den letzten 30 Jahren zeigen Inzidenzraten von 11,8 in Nordeuropa und 8,7 in Südeuropa, jeweils auf 100.000 Einwohner bezogen. Am höchsten waren die Werte in Dänemark (20,3) und Island (16,5). Männer erkranken häufiger als Frauen. Die Altersverteilung ist unimodal mit einem Gipfel in der zweiten und dritten Lebensdekade.

Ätiologie und Pathogenese. Wie beim Morbus Crohn wurde kein spezifischer Krankheitserreger nachgewiesen. Die Schleimhautentzündung wird anscheinend von der normalen Dickdarmflora induziert, der eine intakte Schleimhautbarriere standhält. In der Schleimhaut sezernieren CD4+-T-Zellen vom Typ Th2 Zytokine, die eine oberflächliche Entzündung bewirken. Da immunsuppressive und entzündungshemmende Mittel therapeutisch wirksam sind, ist eine überschießende Abwehrreaktion als wesentlicher pathogenetischer Faktor anzunehmen. Ob autoimmunologische Reaktionen zum Krankheitsprozess beitragen, ist trotz mancher Hinweise ungewiss. Bemerkenswert erscheint, dass 50–80% der Patienten im Serum perinukleäre antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (pANCA) haben, die als diagnostischer Marker dienen. Diese Autoantikörper sind jedoch gegen chromosomale Proteine gerichtet und nicht wie die ANCA bei der Wegener-Granulomatose gegen die Proteinase 3.

Zu den **Kausalfaktoren** gehört sicher eine genetische Disposition, denn von monozygoten Zwillingen erkranken 20% konkordant, während es bei dizygoten nur 8% sind. Genomweite Suche ergab an mehreren Chromosomen (1, 3, 7 12, 16) potenziell krankheitsassoziierte Loci. Bei schweren Verlaufsformen mit Pankolitis wurden bestimmte HLA-Allele (HLA DBR1*0103) häufiger als normal exprimiert. Im Gegensatz zum Morbus Crohn haben Raucher bei der Colitis ulcerosa ein geringeres Erkrankungsrisiko als Nichtraucher. Psychische Konflikte und Be-

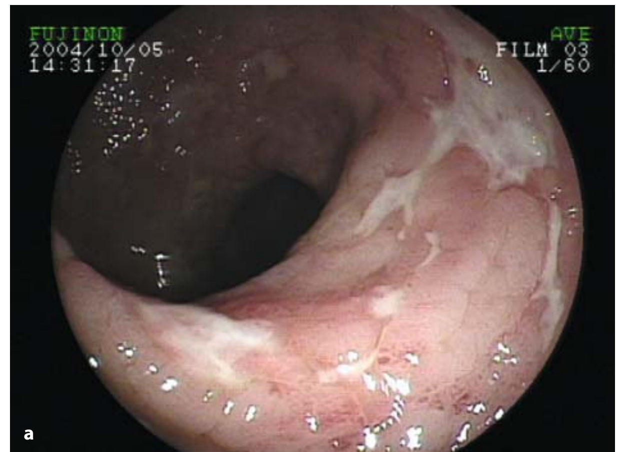
lastungen führen nicht selten zu Exazerbationen der Kolitis ohne die eigentliche Ursache zu sein.

Pathologie. Die pathologischen Veränderungen beginnen mit Degeneration der subepithelialen Retikulinfasern, dem Verschluss der Kapillaren in diesem Bereich und einer progredienten Infiltration der Lamina propria mit Plasmazellen, Eosinophilen, Lymphozyten, Mastzellen und Neutrophilen. In der Folge entwickeln sich zuerst Kryptenabszesse, dann Epithelnekrosen und Schleimhautulzera. Unterminierende Ulzera erzeugen Schleimhautbrücken. Durch Hyperplasie einzelner Schleimhautareale entstehen Pseudopolypen. Der Prozess beginnt meistens im Rektosigmoid und dehnt sich danach auf das proximale Kolon aus, manchmal unter Mitbefall von 1–2 Zentimetern des terminalen Ileums. Anders als beim Morbus Crohn bilden sich keine Granulome, und der Prozess erfasst nicht die gesamte Darmwand.

Klinik. Abhängig von der Ausdehnung des Kolonbefalls und vom Schweregrad der Entzündung. Krankheitsbeginn mit der Ausscheidung von Blut und Schleim im Stuhl. Wenn nur das Rektosigmoid betroffen ist, kann der Stuhl dabei hart und trocken sein. In leichten Fällen kommt es ohne Allgemeinsymptome zu weniger als 4 Stuhlentleerungen pro Tag, bei moderatem Schweregrad resultieren mehr als 4-mal täglich blutig-eitrige und schleimige Durchfälle mit Bauchkrämpfen und Tenesmen. Bei Ausdehnung des Prozesses auf das ganze Kolon sind leichte Verlaufsformen selten. Eher treten massive blutig-schleimige Diarrhöen auf, begleitet von Fieber, Tachykardie, Anämie und beschleunigter Blutsenkung.
Lokale Komplikationen: Schwere Blutungen (3,5%), akute Kolondilatation durch Befall der Muskularis (5%), Kolonperforation (Mortalität 16%).
Extraintestinale Manifestationen: Akute Arthropathie in einem großen oder symmetrisch in kleinen Gelenken (10–15%), Sakroiliitis (9–11%), ankylosierende Spondylitis (1–3%), vordere Uveitis und Episkleritis (5–15%), Erythema nodosum (10–15%), Pyoderma gangraenosum (1–2%), primäre sklerosierende Cholangitis (2–7,6%).
Karzinomrisiko: In den ersten 7 Jahren 1,4%, in 30 Jahren 60%.

Diagnostik.
Stuhluntersuchung: Inspektion des schleimig-blutigen oft auch eitrigen Stuhls. Ausschluss eine bakteriellen oder parasitären Infektion (Amöben).

Endoskopie: Rektosigmoidoskopie, nach Möglichkeit Koloskopie (Abb. 4.29). Befund: Hyperämie, fein- bis grobgranuläre Schleimhautoberfläche, punktförmige Blutung auf Berührung oder spontan, diskrete Ulzera, Pseudopolypen, Rigidität. Typischer histologischer Befund in der Schleimhautbiopsie (▶ oben). Koloskopisch erscheint das Kolon bei chronischer Colitis ulcerosa als verkürztes, glattes und starres Rohr ohne Haustren.



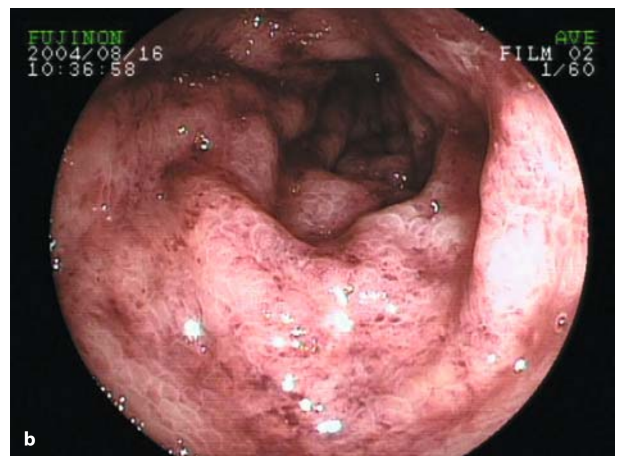


Abb. 4.29a, b. Colitis ulcerosa. a Ödematöse Schleimhaut mit flachen, unregelmäßig begrenzten Ulzera, b Fortgeschrittenes Stadium mit Pseudopolypen und Narbenbildung (Sammlung Prof. Frieling)

Röntgenuntersuchung: Übersichtsaufnahme des Abdomens zur Erfassung des toxischen Megakolons (Luftansammlung, Durchmesser >6 cm). Der retrograde Bariumbreieinlauf mit Doppelkontrastverfahren zeigt gezähnelte Wandkontur, Kragenknopfulzera und vergröberte Schleimhautfalten. Die Befallsausdehnung ist gut zu erfassen, ein Karzinom im frühesten Stadium nicht.

Laboruntersuchungen: Nachweis von pANCA im Serum bei 50–80% der Patienten. Entzündungsparameter: CRP, Blutsenkung, α_2-Globuline im Serumelektropherogramm. Hypalbuminämie durch intestinale Verluste.

Differenzialdiagnosen. Infektiöse Diarrhöen, irritables Kolon, Strahlenproktitis, Antibiotika-induzierte Kolitis, ischämische Kolitis (vorwiegend im Alter).

Langzeitüberwachung. Jährliche koloskopische Kontrolle zur Erfassung von Dysplasien und Karzinomen bei totaler oder

subtotaler Kolitis länger als 8 Jahre, bei linksseitiger Kolitis länger als 5 Jahre, bei subtotaler Kolektomie Kontrolle des verbliebenen Rektumstumpfes.

Therapie.

Konservative Therapie

Diät: Schlackenarm oder flüssig-breiig, evtl. parenterale Ernährung.

Medikamente: Antikörper gegen TNF-α sind noch nicht genügend erprobt.

- **Akutes Stadium:** Leichte bis mittelschwere Fälle erhalten Salazosulfapyridin (2–6 g/Tag), eine Azoverbindung aus Sulfapyridin und 5-Aminosalizylsäure. Bei Unverträglichkeit Umstellung auf die Komponente 5-ASA (4 mg/Tag). Bei Befall des Rektosigmoids sind Zäpfchen oder Einläufe mit 5-ASA indiziert. Alternativ kann das Glukokortikoid Budesonid (9 mg/Tag) gegeben werden, das wegen eines hohen »First-pass-Effektes« nur geringe systemische Wirkungen hat. Schwere Fälle erhalten 5-ASA p.o. und rektal, kombiniert mit Steroiden p.o. oder parenteral. In steroidresistenten Fällen bzw. zur Reduzierung der Steroiddosis hat sich Azathioprin bewährt (2–2,5 mg/kg/Tag). Antibiotika sind ohne Nutzen.
- **Erhaltungstherapie:** Bewährt haben sich Salazosulfapyridin (2–4 g/Tag) oder 5-ASA (1,5–4 g/Tag und als Zäpfchen). Geeignet ist auch Azathioprin (2 mg/kg/Tag).

Chirurgische Therapie

Indikationen:

- **Notfall:** Massive Blutung, toxische Kolitis, toxisches Megakolon, Perforation, schwere Invagination.
  Notfalloperation: Bei Megakolon Kombination von transverser Kolostomie und Ileostomie. Der Darminhalt wird abgeleitet und das Kolon druckentlastet. Nach Erholung des Patienten Kolektomie (s. unten). Bei toxischer Kolitis, Peritonitis und Perforation subtotale Kolektomie mit Rektumstumpf (Hartmann-Pouch). Operationsletalität 3% und höher.
- **Elektiv:** Versagen oder Komplikationen der medikamentösen Therapie, Dysplasie oder Karzinom bei der koloskopischen Überwachung.
  Elektive Operation: Methode der Wahl ist die restaurative Proktokolektomie mit Ileum-Pouch-analer Anastomose oder (bei technischen Schwierigkeiten) mit Ileum-Pouch-analer Übergangszonenanastomose (bei der ein halber kleiner Rektumstumpf erhalten bleibt). Die Kolitis wird geheilt, die Patienten bleiben kontinent. Nachteil gehäufte Darmentleerungen, Pouch-Komplikationen (Fisteln, Strikturen). Operationsletalität 1%.

4.5.7 Kolon- und Rektumpolypen

Klassifizierung.

Hyperplastische Polypen: Gutartige Epithelhyperplasie ohne neoplastischen Charakter und ohne Malignitätspotential (Abb. 4.30). Meistens im Rektum lokalisiert. Häufigkeitsanteil unter den Dickdarmpolypen aller Größen 25%, unter den Polypen mit weniger als 3 mm Durchmesser 90%. Gesteigerte Proliferation des Epithels mit normaler Zelldifferenzierung und nur geringer Expansion der mitotischen Zone im unteren Drittel der Krypte. Scharfe Abgrenzung gegen die umgebende Schleimhaut. Keine klinische Relevanz. Endoskopische Abtragung zur histologischen Sicherung der Diagnose erforderlich.

Adenomatöse Polypen: Es handelt sich um neoplastische Polypen, die in Karzinome übergehen können (Abb. 4.31). Sie kommen familiär gehäuft vor, aber nur zum Teil mit bekannten Keimbahnmutationen (s. unten). Die Adenombildung beginnt mit dem Funktionsverlust des tumorsuppressiven APC-Gens (s. unten). Von Personen mittleren und höheren Alters haben nach endoskopischen Feldstudien und Autopsiestatistiken >30% Kolonadenome, aber <1% werden je maligne. Die adenomatösen Polypen können gestielt sein oder sessil, d.h. breitbasig aufsitzen. Je nach der histologischen Architektur sind nachstehende Adenomtypen zu unterscheiden:

- **Tubuläre Polypen:** Anteil 25%. Zusammensetzung aus verzweigten Tubuli. Von den Polypen mit einem Durchmesser <1 cm sind 91% tubulär. Bei einem Durchmesser von 1,5 cm beträgt das Malignitätsrisiko 2%.
- **Tubulovillöse Polypen:** Anteil 15%. Zusammensetzung aus tubulären und 20–79% villösen (papillären) Strukturen. Das Malignitätsrisiko ist höher als bei tubulären Polypen.
- **Villöse Adenome:** Anteil 10%. Zusammensetzung aus fingerförmigen Villi, die ein Blattwerk bilden und überwiegend sessil sind. Von den Polypen mit >2 cm Durchmesser haben

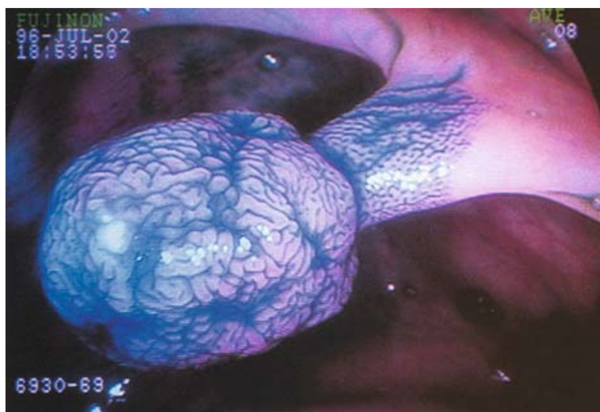


Abb. 4.30. Gestielter Kolonpolyp (Chromoendoskopie mit Methylenblau) (Sammlung Prof. Frieling)



Abb. 4.31. Flaches Kolonadenom (Chromoendoskopie mit Methylenblau) (Sammlung Prof. Frieling)

50% eine villöse Architektur. Das Malignitätsrisiko ist 3-mal so groß wie bei tubulären Polypen.

Hereditäre adenomatöse Polypen:

- **Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP):** Seltene hereditäre Erkrankung mit autosomal-dominantem Erbgang und Prävalenzen von 1:5000 bis 1:10.000. In der Pubertät beginnend, entwickeln sich im Kolon hunderte bis tausende von Polypen. Obligatorisch erfolgt nach 10–15 Jahren der Übergang in ein Karzinom, der nur durch rechtzeitige Proktokolektomie verhindert werden kann. Extrakolische Manifestationen: Dünndarmadenome, speziell periampulär, Magenpolypen, Nebennieren-, Leber- und Schilddrüsentumoren. Genetisch liegen bei den familiären und sporadischen Fällen unterschiedliche Mutationen des APC-Gens (adenomatous polyposis coli) vor, das auf Chromosom 5q21–q22 lokalisiert ist und Tumorsuppressorfunktion hat. Das Genprodukt, APC-Protein, ist an einem zytoplasmatischen Proteinkomplex beteiligt, der den Genaktivator α-Catenin eliminiert. In einigen Fällen von FAP ist nicht das APC-Gen defekt, sondern das Gen für α-Catenin so mutiert, dass dieser Aktivator nicht ausgeschaltet werden kann.
- **Abgeschwächte FAP (AFAP):** Manifestiert sich mit nur 10–100 Adenomen, die überwiegend im proximalen Kolon lokalisiert sind. Der Übergang ins Karzinom erfolgt meistens erst nach dem 55. Lebensjahr. Die Keimbahnmutation betrifft das proximale oder distale Ende der APC-Gens. Bei einer erst kürzlich beschriebenen autosomal-rezessiven Variante der abgeschwächten FAP sind primär beide Allele des MYH-Gens durch Mutation inaktiviert. Dieses Gen ist für die Reparatur von Basenexzisionen an der DNA zuständig. Sekundär hat der Ausfall des MYH-Gens eine Mutation des APC-Gens zur Folge, die aber nur das Adenom betrifft und nicht die Keimbahn.
- **Turcot-Syndrom (Glioma-Polyposis):** Kombination der FAP mit primären Hirntumoren. Bei der ersten Form sind Medulloblastome am häufigsten und mit einer Keimbahnmutation des APC-Gens verbunden. Die zweite Form beinhaltet multiforme Glioblastome mit Keimbahnmutationen des MMR-Systems, das Replikationsfehler der DNA repariert.
- **Gardner-Syndrom:** Familiäre Kolonpolyposis mit 100%igem Entartungsrisiko, dazu pathognomonische asymptomatische pigmentierte Läsionen am Augenhintergrund, kutane Epidermoidzysten, benigne Osteome des Unterkiefers und der langen Röhrenknochen, Schädelexostosen und diverse Zahnanomalien. Die Fundusveränderungen (bei 90%) sind diagnostisch wegweisend. Mutiert ist das APC-Gen.

Hereditäre hamartomatöse Polypen: Allgemein sehr selten.

- **Peutz-Jeghers-Syndrom (PJS):** Autosomal-dominant vererbte Erkrankung mit multiplen hamartomatösen Polypen im Jejunum und Kolon. Ursache ist eine Keimbahnmutation am Gen einer Serin-Threonin-Kinase, die als STK-11 oder LKB-1 bezeichnet wird.

  > **Die meisten Patienten haben mukokutane pigmentierte Läsionen im und um den Mund, an Händen und Füßen.**

  Das Kolonkarzinomrisiko ist 18fach erhöht. Es wird eine »Hamartom-Adenom-Karzinom-Sequenz« angenommen. Assoziiert ist das PJS auch mit Ovarial- und Sertolizellkarzinomen, ferner mit Karzinomen der Mamma, des Pankreas und des Endometriums. Das kumulative Karzinomrisiko erreicht im Alter von 64 Jahren 93%.
- **Juvenile Polyposis (JPS):** Autosomal-dominant erbliches Syndrom mit multiplen gefäßreichen, zystischen hamartomatösen Polypen im unteren Gastrointestinaltrakt. Ursache ist eine Keimbahnmutation am Tumorsuppressorgen SMAD-4, seltener am BMPR1A-Gen. Durch Transformation in Adenome kommt es häufig zur malignen Entartung. Das Malignomrisiko steigt von 20% im Alter von 34 Jahren auf 68% im Alter von 60 Jahren. **Symptome** sind intestinale Blutungen, Invagination und Obstruktion. Das JPS ist oft mit kongenitalen Anomalien assoziiert (Malrotation des Mitteldarms, urogenitale und kardiale Fehlbildungen).
- **Cowden-Syndrom:** Seltene hereditäre autosomal-dominant vererbte Erkrankung mit Kolonpolyposis durch Hamartome. Das Risiko für ein Kolonkarzinom ist nicht höher als in der allgemeinen Bevölkerung. Mutiert ist das tumorsuppressive PTEN-Gen. Weitere Manifestationen des Syndroms sind Oberkieferhypoplasie, hyperkeratotische Papillomatose von Lippen, Mund und Rachen, Kyphoskoliose und neurologische Störungen. Gefährlich ist eine hohe Inzidenz von papillären Schilddrüsenkarzinomen. Auf dem Boden einer zystischen Mammahyperplasie können Mammakarzinome entstehen.

Klinik. Manifestation durch rektale Blutung, auch okkult mit sekundärem Eisenmangel, selten durch unbestimmte Leibschmerzen, Obstipation bzw. Obstruktion. Bei villösen Adenomen mukoide Diarrhöen. Die meisten Adenome bleiben klinisch stumm.

Diagnostik. Nachweis durch Rektosigmoidoskopie und Koloskopie sowie durch Bariumkontrastmitteleinlauf mit Luftinsufflation. Sicherung der Diagnose durch endoskopische Biopsie bzw. Abtragung. Bei hereditären Polyposen molekulargenetische Diagnostik zu Erfassung der Keimbahnmutationen, möglichst schon vor Erkrankung der Merkmalsträger. Bei FAP flexible Sigmoidoskopie ab dem 10.–12. Lebensjahr. Ösophageale Gastroduodenoskopie (ÖGD) alle 3 Jahre zur frühen Erfassung extrakolischer Polypen.

Therapie.
Allgemein: Endoskopische Abtragung von gutartigen Adenomen und differenzierten (G1, G2) T1-Tumoren ohne Lymph- und Blutgefäßbeteiligung. Bei letzteren regelmäßige endoskopische Kontrollen. Bei großen Adenomen kann eine chirurgische Entfernung notwendig sein.

FAP: Genetische Beratung. Prophylaktische Proktokolektomie zwischen dem 15. und 20. Lebensjahr mit Ileum-Pouch-analer Anastomose (externer und interner Sphinkterapparat bleiben nach Möglichkeit erhalten. Jährliche Pouchoskopie, bei erhaltenem Rektumstumpf Rektoskopie alle 4 Monate.

AFAP: Abtragung der einzelnen Polypen. Jährliche koloskopische Kontrolle. Bei nicht beherrschbarer Polyposis Kolektomie.

Hamartomatöse Polyposissyndrome: Wegen großer Seltenheit keine generellen Empfehlungen für Überwachung und Therapie. Zuständig sind spezialisierte Zentren.

4.5.8 Kolorektales Karzinom

Epidemiologie. Kolorektale Karzinome sind in den westlichen Ländern nach dem Bronchialkarzinom die häufigsten Malignome. In der deutschen Bundesrepublik wurden im Jahr 2000 insgesamt 28.696 Sterbefälle an kolorektalen Karzinomen registriert. Davon entfielen 8063 auf Rektumkarzinome. Bei Frauen waren Kolonkarzinome etwas häufiger, Rektumkarzinome etwas seltener die Todesursache als bei Männern. Der Häufigkeitsgipfel der Sterbefälle lag für Männer zwischen dem 70. und 75., für Frauen zwischen dem 75. und 80. Lebensjahr.

Ätiologie. Abgesehen von den hereditären Formen mit Keimbahnmutationen, die einen Anteil von 6% haben, entstehen kolorektale Karzinome durch erworbene Veränderungen des Genoms von Kolonepithelien. Welche Umwelteinflüsse dafür maßgebend sind, ist im Einzelnen nicht geklärt. Generell kommen kolorektale Karzinome in den oberen sozioökonomischen Populationen der Städte häufiger vor als in ländlichen Regionen und in unterentwickelten Ländern. Die Sterblichkeit an Kolonkarzinom korreliert mit dem Prokopfverbrauch an Kalorien, Fleischproteinen, Nahrungsfett und Öl. Ein protektiver Effekt wurde dem Konsum einer faserreichen Nahrung zugeschrieben. Andererseits konnten Adenomrezidive durch eine fettarme und faserreiche Diät nicht verzögert werden. Da Obstipation und Divertikel nicht zum Karzinom disponieren, kann auch der verlängerte Kontakt der Schleimhaut mit dem Darminhalt keine besondere Rolle spielen. In Fallkontrollstudien konnte mit einer an Früchten und Gemüsen reichen Diät, die neben Faserstoffen viele Vitamine enthält, das Risiko an Rektum- und Kolonkarzinomen gesenkt werden. Protektiv soll auch hoher Calciumgehalt der Nahrung sein, vielleicht durch Präzipitation von Gallensäuren, deren Metaboliten ein kanzerogener Effekt zugeschrieben wird. Alkohol und Rauchen scheinen das Risiko etwas zu erhöhen. Eindeutig gesteigert ist das Risiko für kolorektale Karzinome bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn, Krankheiten mit erhöhter regenerativer Aktivität der Schleimhaut.

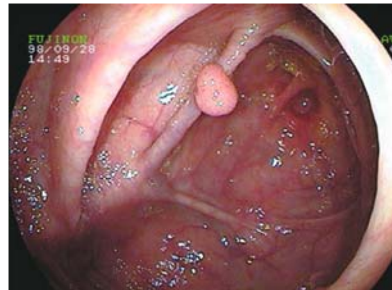
Genetische Basis der Kanzerogenese. Etwa 85% der kolorektalen Karzinome gehen aus Adenomen bzw. Polypen hervor, die durch den Verlust des APC-Gens bereits Neoplasien geworden sind (▣ Abb. 4.32). Das sind die bei FAP entstehenden und die Mehrzahl der sporadischen Karzinome. Ihre Entwicklung zum Karzinom verläuft stufenweise über weitere Genveränderungen. Nächste Stufe ist in 50% der Fälle die aktivierende Mutation des Protoonkogens K-ras, die eine Steigerung der Transduktion mitotischer Signale durch die Zellmembran bewirkt. Dysplasien entstehen aber nur nach vorausgegangenem APC-Verlust. In der Adenom-Karzinom-Sequenz folgt die Deletion des am Chromosom 18q lokalisierten DDC-Gens (deleted in colon cancer), das Apoptose fördert und Tumoren supprimiert. Damit fallen zwei Tumorsuppressor-Gene aus. Diese Genanomalien sind bei villösen Adenomen mit hochgradiger Dysplasie anzutreffen. Letzte Stufe ist die Deletion des Tumorsuppressorgens p53, das über sein Genprodukt bei DNA-Schäden die Apoptose programmiert. Der Verlust der p53-Funktion ist bei 75% der kolorektalen Karzinome nachzuweisen.

Ein zweiter Weg der Karzinogenese wird beim hereditären nichtpolypösen kolorektalen Karzinom (HNPPC) und bei 15% der sporadischen Karzinome beschritten. Beim HNPPC ist eines der 6 MMR-Gene (mismatch repair gene) in der Keimbahn mutiert, begleitet vom Verlust des gepaarten Wildtyp-Allels. Die Genprodukte der MMR-Gene reparieren die bei der DNA-Replikation entstehenden Fehler (mismatches). Ihr Wegfall führt zu Mutationen, die hauptsächlich in den sog. Mikrosatelliten erfolgen, das sind Genabschnitte aus kurzen sich wiederholenden Sequenzen, die vermehrt Replikationsfehlern unterliegen. Die Mikrosatelliten sind über das ganze Genom verteilt. Wenn sich ihre Gensequenzen durch Mutationen verändern, spricht man von Mikrosatelliteninstabilität (MIS). Die MIS lässt sich gentechnologisch durch Amplifikation nachweisen und ist ein sicheres Zeichen für den Funktionsverlust von Reparaturgenen. Beim

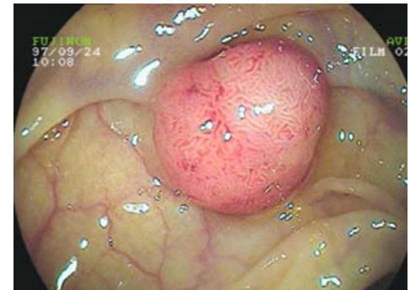
Abb. 4.32. Adenom-Karzinom-Sequenz im Kolon (Sammlung Prof. Frieling)



Polypenkospe



kleiner Polyp



großer Polyp



kleiner Tumor



großer Tumor

HNPPC sind von den MMR-Genen am häufigsten die Gene hMLH1 und hMSH2 mutiert, DNA-Reparaturfehler führen unter anderem zum Verlust des Gens für den TGF-α-Rezeptor. Signale, die über diesen Rezeptor laufen, blockieren die G_1-Phase im Intermitosezyklus und hemmen die Proliferation. Bei den sporadischen Karzinomen mit gestörter DNA-Reparatur ist das hMLH1-Gen nicht mutiert, sondern durch Methylierung der CpG-Insel seines Promotors inaktiviert. Es kann infolge der Methylierung nicht transkribiert werden. Der Verlust der Genexpression durch Hypermethylierung ist ein epigenetisches Phänomen, das anscheinend in eine frühe Phase der Karzinogenese fällt. Denn in Adenomen und Karzinomen wurden gewöhnlich die gleichen Gene methyliert angetroffen (p16, p14ARF, APC, HGMT u.a.). Die Forschung auf diesem Gebiet ist im Fluss und lässt weitere interessante Ergebnisse erwarten.

Pathologie. Dickdarmkarzinome wachsen relativ langsam und metastasieren spät. Von einer Tumorgröße von 1 cm Durchmesser bis zum stenosierenden Karzinom können mehrere Jahre vergehen. Hauptlokalisation ist das Rektumsigmoid. Das makroskopische Wachstum erfolgt papillös, schüsselförmig ulzerierend, zirkulär stenosierend oder diffus infiltrierend. Mikroskopisch werden folgende Differenzierungsgrade unterschieden: Gut (G1), mäßig (G2), schlecht (G3), undifferenziert (G4). Tumorstadieneinteilung in Tab. 4.9.

Klinik. Gewöhnlich erst im fortgeschrittenen Stadium, von der Tumorlokalisation mitbestimmt.

Allgemeinsymptome: Anorexie, Gewichtsverlust, Körperschwäche, manchmal Fieber durch Nekrosen und Lokalinfektionen.

Tabelle 4.9. Staging des kolorektalen Karzinoms

Stadium	TNM-Klassifikation	Ausdehnung	5-Jahresüberlebensquote in Prozent
Stadium I (Dukes A)	T1N0M0	Tumor auf Mukosa und Submukosa begrenzt	>90
Stadium I (Dukes B1)	T2N0M0	Tumor reicht bis in die Muskularis	85
Stadium II (Dukes B2)	T3N0M0	Tumorausdehnung in oder durch die Serosa	70–80
Stadium III (Dukes C)	TxN1M0	Befall der regionalen Lymphknoten	35–65
Stadium IV (Dukes D)	TxNxM1	Fernmetastasen (Leber, Lunge etc.)	5

Leibschmerzen: Besonders bei Tumoren proximal des Sigmas, weniger häufig beim Rektumkarzinom.

Veränderungen des Stuhlgangs: Anhaltende Obstipation, am häufigsten beim Sigmakarzinom, Diarrhö bei schleimsezernierenden Tumoren, Dyschezie und Tenesmen beim Rektumkarzinom.

Rektale Blutungen: Mit Blutauflagerung bei Karzinomen des linken, mit dunklem Stuhl bei solchen des rechten Kolons. Keine Verfärbung durch okkultes Blut.

Eisenmangelanämie: Durch chronische, meistens okkulte Blutverluste.

Diagnostik.

Stuhluntersuchung auf okkultes Blut: Beim herkömmlichen FOBT (fecal occult blood testing) färbt sich ein mit Guajakolharz imprägniertes Filterpapier in Anwesenheit von Hämoglobin nach Zusatz von Wasserstoffperoxid blau. Mit dem FOBT werden intermittierende Blutungen von kolorektalen Tumoren erfasst. Zur Verbesserung der Sensivität gehören zum Test 3 Briefchen (mit je 2 Auftragsfeldern) für 3 konsekutive Stühle. Die Sensitivität des FOBT für kolorektale Karzinome lässt sich durch diätetische Vorbereitung (3 Tage ohne rotes Fleisch, Blumenkohl und Brokkoli) steigern, erreicht aber maximal 85%. Für Adenome ist sie deutlich geringer. Die Spezifität des FOBT ist mit 30% niedrig. Dennoch ergaben prospektive Studien mit jährlich einem FOBT einen Rückgang der Mortalität an kolorektalen Karzinomen um 30%.

Direkter Karzinomnachweis: Endoskopisch durch Koloskopie, Sigmoidoskopie und Rektoskopie mit Biopsie zur histologischen Untersuchung (Abb. 4.33). Goldstandard ist die Koloskopie, die das ganze Kolon erfasst und zugleich die Abtragung präkanzeröser Adenome erlaubt. Der Nachweis von Kolontumoren gelingt auch radiologisch mittels Bariumeinlauf und Doppelkontrastverfahren, jedoch mit geringerer Sensitivität. Neuerdings etabliert sich die computertomographische virtuelle Koloskopie mit fortlaufend verbesserter Technik. Ihre Stellung in der Vorsorgediagnostik ist durch Studien noch nicht ausreichend geklärt. Sie kommt in Betracht, wenn das Kolon proximal einer nicht passierbaren Obstruktion zu untersuchen ist, ferner bei Verweigerung oder Unzumutbarkeit der Koloskopie. Die Strahlenbelastung ist nicht höher als beim Bariumeinlauf. Der Darm muss vorher gereinigt und das Kolon mit Luft oder Kohlensäure gefüllt werden.

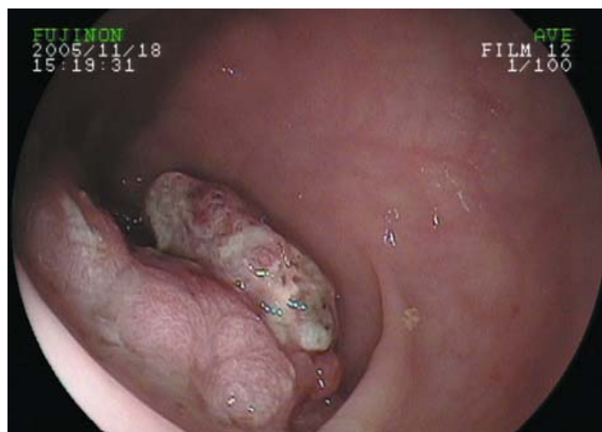


Abb. 4.33. Kolonkarzinom in der linken Flexur (Sammlung Prof. Frieling)

Vorsorge

Kolorektale Karzinome wachsen langsam und haben Platz sich auszudehnen. Deshalb treten Symptome oft erst in einem fortgeschrittenem Stadium auf, das eine operative Heilung nicht mehr zulässt. Auf der anderen Seite sind die Heilungschancen in frühen Stadien des Karzinoms ausgezeichnet. Die beachtliche Mortalität am kolorektalen Karzinom kann nur durch geeignete Vorsorgeuntersuchungen gesenkt werden. Leider nehmen daran bisher weniger als 20–30% der Personen über 50 Jahre teil. Die Maßnahmen zur Vorsorge richten sich nach dem Karzinomrisiko in den Bevölkerungsgruppen. Sie wurden von der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zuletzt 2004 aktualisiert (Tab. 4.10).

Therapie. In jedem Fall chirurgisch.

Präoperative Diagnostik

Digital-reaktale Untersuchung: Zur Beurteilung der Sphinkterfunktion und der Tiefeninfiltration bei Rektumkarzinomen.

Komplette Koloskopie mit Biopsie: Bei nicht passierbarer Stenose postoperative Koloskopie nach 3–6 Monaten.

Tabelle 4.10. Vorsorgeempfehlungen für das kolorektale Karzinom (KRK) von der DGVS

Risikogruppe	Personen	Vorsorgeempfehlungen	
Asymptomatische Bevölkerung mit normalem Risiko	Beginn ab 50 Jahren	Personen, die keine Koloskopie wünschen	jährlicher FOBT für 3 konsekutive Stühle
		Teilnehmer am Koloskopie-Screening	– bei unauffälligem Befund Kontrolle nach 10 Jahren – bei Adenomnachweis nach 2–3 Jahren, FOBT entfällt kann mit Sigmoidoskopie alle 5 Jahre kombiniert werden
Risikogruppen für sporadisches kolorektales Karzinom	Verwandte 1. Grades von Patienten mit KRK	Koloskopie im Alter unter 10 Jahren vom Erkrankungsalter des Indexpatienten, spätestens mit 50 Jahren Wiederholung alle 10 Jahre	
	Verwandte von Patienten mit kolorektalen Adenomen	Koloskopie im Alter unter 10 Jahren vom Alter, in dem beim Patienten das Adenom nachgewiesen wurde Wiederholung alle 10 Jahre	
Risikogruppen für hereditäre kolorektale Karzinome	Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis (FAP)	prädikative genetische Diagnostik bei bestätigter Mutation jährliche Sigmoidoskopie bzw. Koloskopie Proktokolektomie zwischen dem 15. und 20. Lebensjahr ab dem 30. Lebensjahr ÖGD alle 3 Jahre	
	attenuierte FAP	Nachweis der Keimbahnmutation (s. oben) jährliche Koloskopie und je nach Ausdehnung Polypektomie oder Kolektomie bei Risikopersonen aus Familien mit AFAP: – erste Koloskopie mit 15 Jahren – ab dem 20. Lebensjahr: Therapieentscheidung nach Ausdehnung der Polyposis	
	Hereditäres Non-Polyposis-Coli-Kolonkarzinom (HNPCC) oder Lynch-Syndrom	Das Syndrom wird nach anamnestischen Kriterien (Amsterdam, Bethesda) definiert. – bei Risikopatienten ab dem 18. Lebensjahr genetische Beratung – beim gentechnologischen Mutationsnachweis jährliche Koloskopien und Oberbauchsonographien ab dem 25. Lebensjahr, in jedem Fall 5 Jahre vor dem niedrigsten Erkrankungsalter in der Familie – beim familiären Magenkarzinom jährlich ÖGD ab dem 25. Lebensjahr – bei weiblichen Merkmalsträgern jährlich gynäkologische Untersuchung mit Ultraschall ab dem 25. Lebensjahr – beim Karzinomnachweis Operation nach tumorchirurgischen Gesichtspunkten – keine prophylaktische Kolektomie	
	Hamartomatöse Polyposissyndrome	wegen spärlicher Datenlage keine Überwachungsempfehlungen	
Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen	Colitis ulcerosa: Karzinomrisiko bei Pankolitis: – 2% nach 10 Jahren – 9% nach 20 Jahren – 18% nach 30 Jahren	bei Pancolitis ulcerosa die <8 Jahre besteht und linksseitiger Kolitis die >15 Jahre besteht jährliche Koloskopie mit Stufenbiopsie (mindestens 4 Biopsien aller 10 cm) bei hochgradiger intraepithelialer Neoplasie wird die Kolektomie empfohlen	
	Morbus Crohn	keine generelle Empfehlung zur Überwachung	

Abdomensonographie (evtl. Spiral-CT oder MRT): Zum Ausschluss von Organüberschreitung und Lebermetastasen.

Röntgenthorax in 2 Ebenen (evtl. Spiral-CT): Zum Ausschluss von Lungenmetastasen.

Bestimmung des CEA (Karzinoembryonales Antigen): Das CEA ist ein prognostischer Faktor. Hohe Serumwerte sprechen für einen ausgedehnten Tumor und sind ungünstig. Nach kompletter Resektion werden die Werte normal und steigen bei Rezidiven wieder an. Zum Screening ist die CEA-Bestimmung ungeeignet, weil frühe Karzinome nur wenig erhöhte Werte zeigen. Außerdem ist die Spezifität des Tests gering.

Operation

Heilungschancen bestehen nur bei Radikaloperation. **Je nach Lokalisation** erfolgen Hemikolektomie rechts, Transversumresektion, Hemikolektomie links, Sigmaresektion, unter Einbeziehung

des regionalen Mesenteriums mit Lymphbahnen, Lymphknoten und Gefäßen. Wiederherstellung der Darmpassage durch End-zu-End-Anastomose. Beim **Rektumkarzinom** werden Sigma, Rektum und das komplette Mesorektum reseziert. Liegt die untere Tumorgrenze 7–15 cm oberhalb der analen Haut-Schleimhaut-Grenze, wird die tiefe anteriore Rektumresektion durchgeführt mit End-zu-End-Anastomose. Bei tiefer liegenden Rektumkarzinomen erfolgt die Resektion abdominoperineal mit permanenter Kolostomie.

Neoadjuvante (präoperative) und adjuvante (postoperative) Therapie

Zum Einsatz kommen Radiotherapie und Chemotherapie, auch in Kombination. Die Indikation dazu besteht nur in fortgeschrittenen Tumorstadien.

Kontraindikationen: unkontrollierte Infektionen, Leberzirrhose, schwere koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, präterminale und terminale Niereninsuffizienz, eingeschränkte Knochenmarksfunktion, Unvermögen zur Teilnahme an regelmäßigen Nachuntersuchungen.

! Ein Alter <65 Jahre ist keine Kontraindikation!

Kolonkarzinome: Bei R0-resezierten Karzinomen im Stadium III adjuvante Chemotherapie mit einem 5-FU/Folinsäure-haltigen Protokoll (Majo-Schema, NSABP-Schema oder LV5FU + Oxaliplatin). Erzielt werden eine signifikante Senkung der Rezidivrate und eine Überlebensverlängerung. Bei Patienten im Stadium IV hat die adjuvante Therapie mit dem Protokoll FOLFOX (5-FU, Leukovorin, Oxaliplatin) zur Verlangsamung der Progredienz und zu einer mittleren Überlebenszeit von 19,5 Monaten geführt. Neuerdings kann zusätzlich mit Antikörpern gegen Wachstumsrezeptoren (Cetuximab) und Rezeptoren der Angiogenese (Bevacizumab) kombiniert und die Überlebenszeit auf 22 Monate verlängert werden. Strahlentherapie und neoadjuvante Therapie sind bei Kolonkarzinomen nicht angezeigt.

Rektumkarzinome: Im Stadium I nach R0-Resektion ist keine adjuvante Therapie indiziert. In den Stadien II und III ist eine neoadjuvante Radiochemotherapie indiziert mit 5-Fluorouracil, das als Radiosensitizer wirkt. Falls keine neoadjuvante Therapie stattgefunden hat, kann die Radiochemotherapie postoperativ nachgeholt werden. Erreicht wird eine deutliche Senkung der lokalen Rezidivrate. Bei Karzinomen im Stadium T3/4N0-2 ist immer eine neoadjuvante Radio- oder Radiochemotherapie angezeigt. Damit wird nach 5–6 Wochen eine Tumorschrumpfung und eine Verbesserung der operativen Möglichkeiten erzielt.

Vorgehen bei Metastasen

Resektable Metastasen: Auf Leber oder Lunge beschränkte Metastasen sollten primär reseziert werden, sofern eine R0-Resektion grundsätzlich möglich erscheint.

Isolierte inoperable Lebermetastasen: Systemische Chemotherapie. Der Nutzen einer additiven lokalen Behandlung (Lasertherapie, Radiofrequenzablation) ist nicht erwiesen.

Resektion des Primärtumors: Bei primär metastasierendem kolorektalen Karzinom ist die Resektion des Primärtumors anzustreben, um lokale Komplikationen zu vermeiden.
Nachsorge. Nach kurativer Therapie eines kolorektalen Karzinoms besteht für 5 Jahre das Risiko eines lokalen oder lokoregionalen Rezidivs.

Programm der Nachsorge:

- in den ersten 2 Jahren:
  - vierteljährliche klinische Untersuchung, FOBT und CEA-Bestimmung
  - halbjährlich Endoskopie, Abominalsonographie, evtl. CT oder MRT
- nach 2 Jahren Verlängerung des Nachsorgeintervalls auf 6 Monate
- nach 5 Jahren Verlängerung des Nachsorgeintervalls auf 12 Monate.

4.5.9 Proktologische Erkrankungen

Innere Hämorrhoiden

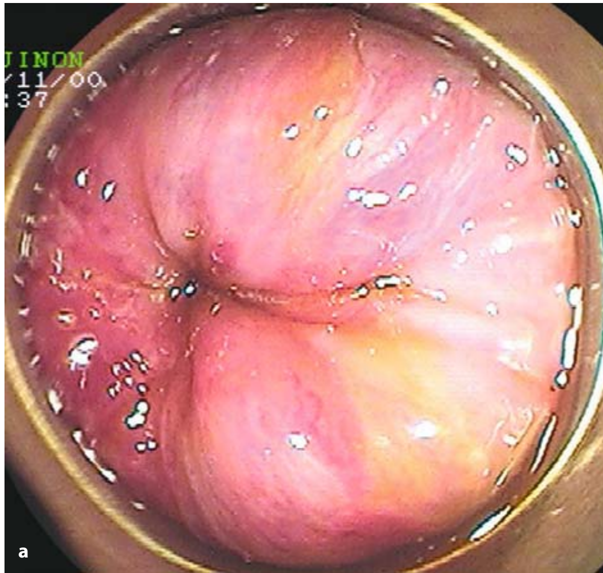
Hyperplasien des Corpus cavernosum recti, eines submukösen Schwellkörpers im oberen Analkanaldrittel, der aus 3 Ästen der A. rectalis superior mit arteriellem Blut gefüllt wird. Venöser Abfluss teils zur Pfortader, teils über den in der Perianalhaut gelegenen venösen Plexus hämorrhoidalis inferior zur unteren Hohlvene. Die 3 Hauptknoten entstehen an den Gefäßeintrittsstellen, bei 3, 7 und 11 Uhr in Steinschnittlage. Satellitenknoten können sich bei 2 und 5 Uhr entwickeln. Hauptursache sind konstitutionelle Faktoren (Bindegewebeschwäche), hinzu kommen sitzende Lebensweise, Fettsucht, Obstipation (Bauchpresse) und Schwangerschaft. Portaler Hochdruck spielt keine kausale Rolle.

Stadium I

Sehr häufig (bei >50% der proktologisch untersuchten Patienten). Oft symptomlos. Manifestiert sich mit geringen bis heftigen Blutungen während der Defäkation, nicht mit Schmerzen. Hämorrhoiden nur in der Rektumschleimhaut. Nachweis durch Anoskopie oder Rektoskopie, nicht palpatorisch.

Stadium II

Größer gewordene, tastbare Hämorrhoidenknoten, deren Verletzlichkeit durch Fibrosierung abgenommen hat (Abb. 4.34a). Beginnende Unterwanderung des Plattenepithels im Analkanal, reversibler Prolaps nach außen bei der Defäkation. Schleimabsonderung unabhängig von der Defäkation (gestörte Verschlussfunktion des Schwellkörpers) mit sekundärer Anitis und Perianitis. Nachlassen der Blutungsneigung. Schmerzhafte Fissuren durch Einrisse der unterwanderten Analhaut. Gelegentlich Pro-



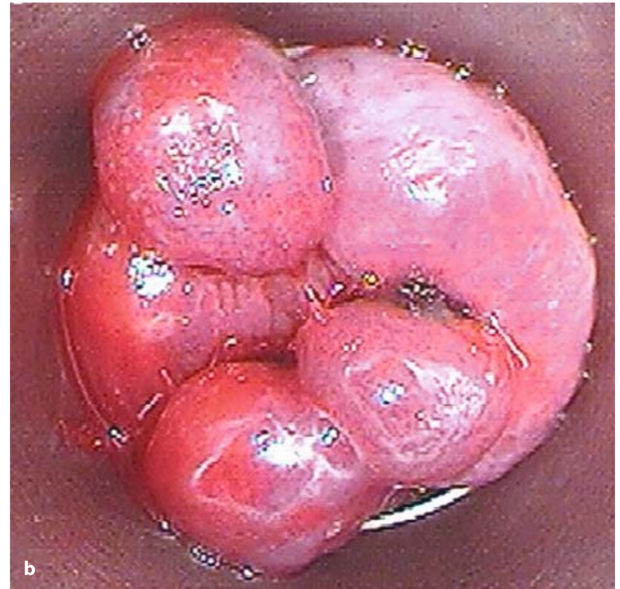


Abb. 4.34a, b. Hämorrhoiden. **a** Hämorrhoiden Grad II, **b** prolabierte Hämorrhoiden (Sammlung Prof. Frieling)

lapseinklemmung mit schmerzhafter Thrombose und Inkarzeration.

Stadium III

Vorfall der stark hyperplasierten Hämorrhoidenknoten bei jedem Druckanstieg im Becken (Husten, Pressen, Heben) oder dauernd (Abb. 4.34b). Die Entwicklung wird in Abb. 4.35 demonstriert. Der Analkanal wird völlig unterwandert. Der Dauerprolaps setzt eine Sphinktererschlaffung voraus. Es resultieren permanente Schleimabsonderung mit Hautreizungen und vom Stuhlgang unabhängige Blutungen durch Scheuern der Kleidung.

Therapie.

Allgemeine Maßnahmen: Gewichtsreduktion, Reizstoffe (Gewürze, Kaffee, Alkohol) beschränken, Stuhlgangsregelung, Analtoilette (Sitzbäder, Waschungen).

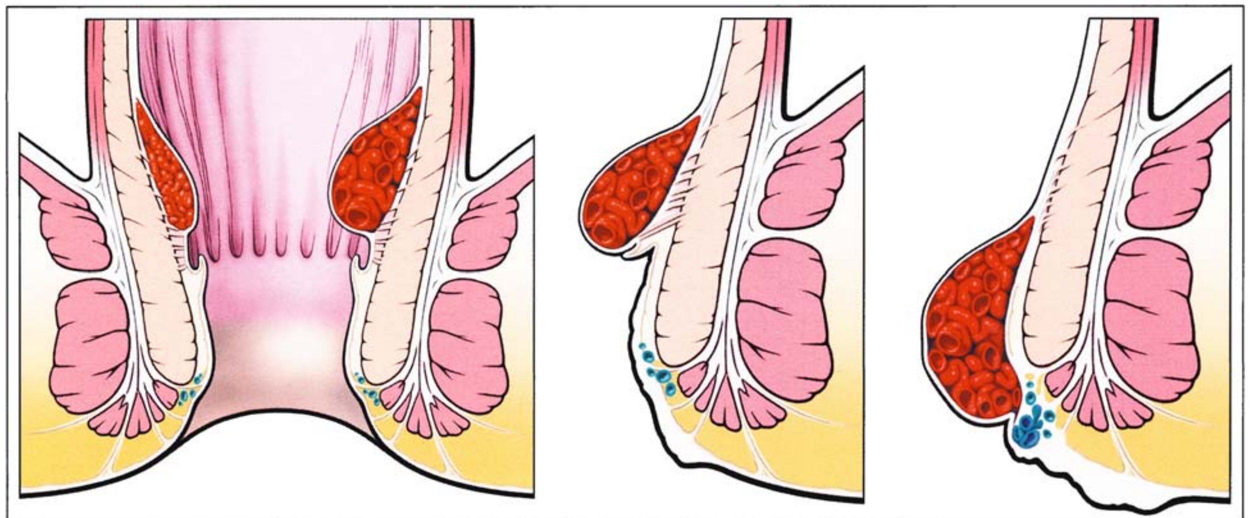


Abb. 4.35. Entwicklung des Hämorrhoidenprolapses. Die Anheftung des hämorrhoidalen Schwellkörpers durch Fasern des M. canalis ani am Sphincter ani internus löst sich und die Kryptenlinie prolabiert (aus Internist 2(43); 2002)

Medikamente: Symptomatisch wirksame Salben und Zäpfchen, die Glukokortikoide, Lokalanästhetika, Hamamelis, Adstringenzien, Spasmolytika, Antibiotika und Mykostatika enthalten.

Verödungsinjektionsbehandlung: Submuköse Injektion von Verödungsmitteln (z.B. 5%ige Phenol-Mandelöl-Lösung, 10% Polidocanol) im Stadium I und II. Kontraindiziert bei akuter Entzündung oder Thrombose, in der Schwangerschaft und bei hämorrhagischen Diathesen.

Gummiligatur: Bei prolabierten Hämorrhoiden Stadium II und III. Die Knoten nekrotisieren und werden nach einigen Tagen abgestoßen.

Operation: Submuköse Hämorrhoidenexstirpation (Milligan-Morgan, Parks, Staplerhämorrhoidektomie nach Longo). Die Knoten werden unter Schonung der zwischen ihnen liegenden Analhaut exzidiert.

Analthrombose

Von subanodermalen Venen ausgehender Knoten am Analrand bzw. Analkanal mit Thrombosierung. Kann durch stark erhöhte Bauchpresse sowie langes Sitzen entstehen und anfangs sehr schmerzhaft sein. Therapie mit Salben und Antiphlogistika oder Entfernung nach Lokalanästhesie.

Mariske

Perianaler Hautwulst, häufig nach Analthrombose entstehend (■ Abb. 4.36).

Therapie. Lokalhygiene unter Vermeidung sämtlicher Hautpflegemittel, Pasta zinc. moll. (DAB 10), bei störender Größe chirurgische Entfernung.

Hypertrophe Analpapillen

Vergrößerte, oft prolabierte Analpapillen, das sind Vorwölbungen des Analepithels am Übergang in die Columnae rectales (■ Abb. 4.37). Normale Analpapillen sind kaum sichtbar, vergrößerte sehr anfällig gegen Traumen und Infektionen (Papillitis).

Therapie. Bei Entzündung Spaltung und Abtupfen mit 20%iger Phenol-Glyzerin-Lösung. Große Gebilde werden in Lokalanästhesie mit der elektrischen Schlinge abgetragen.

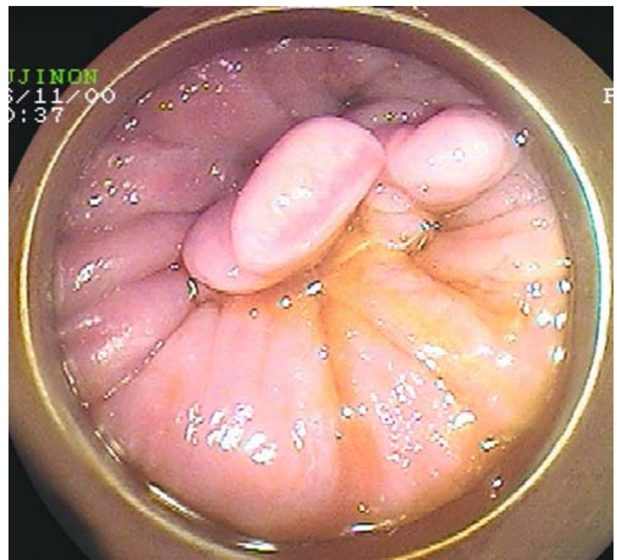
Analfissur

Längsgerichtete Erosion oder Ulkus, typischerweise in posteriorer Lage oft von einer Mariske verdeckt, die deshalb als Wachtposten bezeichnet wird. Fissuren verursachen bei der Defäkation Schmerzen und Blutungen und gehen mit einem erhöhten Sphinktertonus einher.

Therapie. Bei akuten Fissuren ist die lokale Applikation von 0,2–0,5%iger Glycerolnitratsalbe in den Analkanal oder die 2-malige



■ **Abb. 4.36.** Marisken (Sammlung Prof. Frieling)



■ **Abb. 4.37.** Hypertrophe Analpapillen (Sammlung Prof. Frieling)

intrasphinktäre Injektion von 10 IE Botulinumtoxin effektiv. Bei chronischen Fissuren chirurgische Ulkusexzision unter Mitnahme der Narbenränder, der Vorpostenfalte und der hypertrophen Analpapille. Die laterale oder posteriore Sphinkterotomie ist obsolet.

Analekzem

Perianale toxisch oder allergisch bedingte entzündliche Hautveränderungen, die häufig mit Juckreiz oder brennenden Schmerzen einhergehen. Als Ursachen kommen proktologische Erkrankungen (Inkontinenz, Hämorrhoiden, Prolaps, Marisken, Kondylome) und allergologische bzw. dermatologische Erkrankungen (Kontaktekzem, Neurodermitis) in Betracht. Nicht selten besteht eine mykotische Sekundärinfektion.

Therapie. Allergenausschaltung, steroidhaltige Salben, Pasta zinc moll. (DAB 10), lokale Antimykotika.

Pruritus ani

Idiopathische Form: Intensiver perianaler Juckreiz ohne ekzematöse oder sonstige Hautveränderungen, oft von Obstipation mit alkalischem Stuhl begleitet. Die Therapie besteht in Stuhlgangsregelung, Sedativa, subkutaner Injektion von Kortikoidkristallsuspension, im Notfall neurochirurgische Maßnahmen.

Sekundäre Formen: Bei Obstipation oder Diarrhö, Proktitis und Kolitis, Hämorrhoiden, Parasiten (Oxyuren), Nahrungs- und Arzneimittelallergie, Pilzinfektionen, Diabetes mellitus. Die Therapie richtet sich nach dem Grundleiden.

Analprolaps

Vorwölbung des sensiblen Anoderms. Versuch der Gummiligatur-Behandlung, sonst chirurgische Segmentresektion bzw. Analplastik.

Periproktitischer Abszess

Stark druckschmerzhafte entzündliche Schwellung, oft von einer Fistel ausgehend. Therapie durch chirurgische Eröffnung. Bei Perianalfisteln an Morbus Crohn denken.

Analkarzinom

Klinik. Unspezifische Beschwerden wie Blutung, Juckreiz, Schmerzen, häufig keine Symptome.

Ausbreitung. Die Karzinome wachsen zunächst oralwärts und können als Rektumkarzinome imponieren. Sie infiltrieren das umgebende Gewebe und metastasieren ins Becken und die inguinalen Lymphknoten. Frühzeitig hämatogene Metastasen in Leber und Lunge.

Therapie. Nach Staginguntersuchung (Sonographie, CT, MRT) Radiochemotherapie.

4.6 Passagestörungen des Darms

4.6.1 Obstipation

Definition. Unterschieden wird zwischen verlangsamter Passagezeit des Dickdarms (slow transit constipation), Störungen der anorektalen Stuhlentleerung (outlet obstruction) und der Kombination beider Mechanismen.

Ätiologie. Die Obstipation ist keine Krankheit, sondern ein Symptom, das viele Ursachen haben kann (Tab. 4.11).

Klinik.
Anamnese: Dauer und Begleitumstände beim Auftreten der Obstipation? Ernährungsweise? Häufige Stuhldrangunterdrückung? Abführmittel- und Medikamentengebrauch? Blut im Stuhl? Hinweise auf Grundleiden?

Symptome: Weniger als 3 Stuhlentleerungen/Woche oder übermäßig starkes wiederholtes Pressen sowie das Gefühl der unvollständigen Entleerung. Als Begleiterscheinungen kommen Kopfschmerzen, Unwohlsein, schlechter Mundgeschmack und Völlegefühl im Abdomen vor.

Diagnostik. Betastung des Abdomens, digitale reaktale Untersuchung. Nachweis des »slow transit« durch den Markertest, bei dem der Patient über mehrere Tage röntgendichte Pellets einnimmt mit abschließender Röntgenaufnahme des Abdomens und Beurteilung der Markerverteilung. Stuhluntersuchung auf okkultes Blut. Bei kurzer Anamnese Koloskopie. Bei »outlet obstruction« Proktoskopie, Defäkographie oder Defäko-MRT. Beckenbodenspastik lässt sich mittels anorektaler Manometrie nachweisen.

Therapie.
Ernährung und Lebensweise: Umstellung auf ballaststoffreiche Kost (Obst, Gemüse). Zusätzlich nicht resorbierbare Quellmittel (Weizenkleie, Plantago-ovata-Samenschalen, Leinsamen) mit reichlich Flüssigkeit. Nach Weglassen des Abführmittels 2 Tage warten. Viel Bewegung, Gymnastik zu Kräftigung der Bauchmuskeln.

Laxanzien: Sind bei Unwirksamkeit von Ernährungsumstellung und Veränderung der Lebensweise indiziert und auch wenn anstrengendes Pressen vermieden werden soll:

- **osmotische und saline Laxanzien:** Laktulose, Sorbitol, Glyzerin, Magnesiumsulfat oder Karlsbader Salz in Wasser
- **stimulierende Laxanzien:** wirken peristaltikanregend, stimulieren Sekretion und hemmen Resorption: Rizinusöl, Bisacodyl, Natriumpicosulfat, Aloe, Folia sennae
- **Prokinetika:** Tegaserod (Serotoninrezeptoragonist, USA), Misoprostol (Prostaglandin-Analog).
- **Cholinergika:** Prostigmin (i.v., i.m. oder p.o.) bei hochgradiger Darmatonie (nach Ausschluss eines Passagehindernisses

Tabelle 4.11. Ursachen der Obstipation

Allgemeine Ursachen	faserstoffarme Ernährung Immobilität Schwangerschaft
Funktionelle Störungen	Reizdarmsyndrom idiopathische Obstipation
Psychische Störungen	Depression Anorexia nervosa Neurosen
Endokrine und Stoffwechselstörungen	Diabetes mellitus Hypothyreose Hyperkalzämie Hypokaliämie Porphyrie
Neurologische Krankheiten	Morbus Parkinson Rückenmarkläsionen Störungen des enterischen Nervensystems (Ganglionitis, Neuronverlust?)
Pharmaka	Calciumantagonisten (Verapamil) Anticholinergika Opiate Antidepressiva Eisenpräparate
Gastrointestinale Erkrankungen	intestinale Obstruktion und Pseudoobstruktion Kolontumoren Divertikel Morbus Hirschsprung Megarektum Analfissur schmerzhafte Hämorrhoiden Rektozele Rektalprolaps spastischer Beckenboden

- **Probiotika:** lyophilisierte Darmbakterien (Laktobazillus, Bifidobakterium)
- **Dyscheziemittel:** Entleerung des Rektum mit Mikroklistieren, alternativ mit Lecicarbon®-Supp. (CO_2-Laxans).

Laxanzienabusus beeinträchtigt die normale Kolonfunktion (Resorption, Sekretion, Motilität), Wasser- und Elektrolytverluste (Hypokaliämie, Hypokalzämie), Malassimilation, irritables Kolon.

4.6.2 Meteorismus

Definition. Abnorme Gasansammlung im Gastrointestinaltrakt, die zu Luftaufstoßen, Blähbauch, Leibschmerzen und Flatulenz führen kann.

Ätiologie und Pathogenese.
Luftschlucken (Aerophagie): Bei hastigem Essen und Trinken, am häufigsten nervös bedingt. Sekundär kann es zu Sodbrennen kommen. Aerophagie tritt auch im Vorstadium des Erbrechens bei Kinetosen auf. Die geschluckte Luft wird teils durch Aufstoßen, teils durch Resorption eliminiert.

Gasbildung im Dünndarm: Freisetzung von CO_2 aus Bikarbonat bei der Neutralisation von Magensäure und Fettsäuren im oberen Dünndarm durch das bikarbonatreiche Pankreassekret (etwa 3000 ml nach einer reichlichen Mahlzeit). Elimination durch die Lunge nach Diffusion in die Blutbahn. Vermehrte Gasbildung bei bakterieller Dünndarmfehlbesiedlung durch Zuckervergärung (hohe Nüchternkonzentration von Wasserstoff im Wasserstoffatemtest).

Gasbildung im Dickdarm: Produktion von H_2 und $C0_2$ durch die Bakterienflora aus nicht resorbierten Kohlenhydraten. Produktion von Methan (CH_4) durch Bakterien aus unbekanntem Substrat; nur ein Drittel der Erwachsenen besitzt eine methanproduzierende Darmflora. Produktion stark riechender Gase (NH_3, H_2S, flüchtige Fettsäuren, Indole, Skatole, Merkaptane, Amine) in kleinen Mengen durch die Darmflora. Vermehrte Gasbildung auch bei Laktoseintoleranz (positiver Wasserstoffatemtest).

Das gesamtes **Gasvolumen im Darm** beträgt etwa 200 ml.

Klinik. Luftschlucken kann zur Vergrößerung der Magenblase mit Schmerzen am linken Rippenbogen und in der Herzgegend führen (Roemheld-Symptomenkomplex). Bei Blähbauchbeschwerden ist der intestinale Gasgehalt oft nicht gesteigert, sondern lediglich die Gaspassage durch eine Motilitätsstörung verlangsamt. Zugleich scheint die Schmerzschwelle für Dehnungsreize herabgesetzt zu sein. Vermehrte Gasbildung im Dünndarm bei Bakterienüberwucherung (Divertikel, Stase). Bei Flatulenz gelangen meistens unverdaute Kohlenhydrate ins Kolon (Laktasemangel, Malabsorption). Bedrohliche Gas- und Flüssigkeitsansammlung im Magen bei akuter Magenatonie nach Traumen und Operationen. Gasansammlungen proximal von Darmstenosen (überwiegend geschluckte Luft) bewirken Wandschädigung durch Überdehnung.

Therapie. Behandlung des Grundleidens. Symptomatische Verminderung des intestinalen Gasvolumens durch Simeticon. Bei Refluxbeschwerden Protonenblocker. Fettarme Kost und Beschränkung unverdaulicher, der bakteriellen Zersetzung anheim fallender Kohlenhydrate (Leguminosen, Kleie). Milchverzicht, da auch bei Patienten ohne Laktasemangel etwas Laktose in den Dickdarm gelangt.

4.6.3 Reizdarmsyndrom (irritable bowel syndrome)

Definition. Das Reizdarmsyndrom (IBS) ist durch seine Symptome definiert: Veränderte Stuhlgangsgewohnheiten, verbunden mit ab-

dominalen Schmerzen oder Beschwerden im zeitlichen Zusammenhang mit dem Stuhlgang. Nach dem dominanten Symptom unterscheidet man Reizdarmsyndrom mit Diarrhö (D-IBS), Reizdarmsyndrom mit Obstipation (C-IBS) und Reizdarmsyndrom, bei dem Diarrhö und Obstipation alternieren (A-IBS).

Epidemiologie. Die Angaben über die Prävalenz des IBS variieren mit den diagnostischen Kriterien. Nach den allgemein anerkannten Rom-II-Kriterien von 1999 liegen die Prävalenzraten in westlichen Ländern zwischen 1,1 und 10,5%. In dieser Variationsbreite kommen wahrscheinlich Schwierigkeiten bei den Erhebungen zum Ausdruck.

Ätiologie und Pathogenese. Mit den verfügbaren diagnostischen Methoden konnten beim Reizdarmsyndrom keine regelmäßigen organischen Veränderungen nachgewiesen werden. Funktionell handelt es sich um intestinale Motilitätsstörungen, hauptsächlich des Kolons, kombiniert mit Schmerzen oder Beschwerden, die man als viszerale Hypersensitivität bzw. Hyperalgesie interpretiert. Die Pathogenese ist weitgehend ungeklärt und wahrscheinlich uneinheitlich bzw. multifaktoriell.

Nachgewiesen ist das Auftreten eines Reizdarmsyndroms nach einer enteralen Infektion (Salmonellen, Shigellen, Campylobacter), korreliert mit der Schwere und Dauer der Infektion. Teilweise wurden in diesen Fällen unterschwellige Entzündungen in der Mukosa gefunden. Es wird auch an eine postinfektiöse Änderung in der Darmflora gedacht. Ein Untersucher hat beim Reizdarmsyndrom immunhistologische Anzeichen für eine Aktivierung des Mukosa-Immun-Systems beobachtet. Andere beschrieben eine Vermehrung der Gewebemastzellen. Unklar bleibt allerdings, wieso solche minimalen Veränderungen Schmerzen hervorrufen. Zur Erklärung der herabgesetzten Schmerzschwelle und der Dysmobilität werden neurohumorale und zentralnervöse Einflüsse auf die Darmwand diskutiert (gesteigerte oder herabgesetzte Serotoninwirkung). In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass viele Reizdarmpatienten psychische Auffälligkeiten zeigen, Ängstlichkeit, Karzinophobie, Hypochondrie oder neurotisches Verhalten. Auch Stress und diverse exogene psychische Belastungen kommen bei ihnen vor.

Klinik. Dazu gehören Obstipation, Diarrhöen, Blähgefühl, Schmerzen und Missempfindungen im Abdomen, Stuhldrang, angestrengtes Pressen beim Stuhlgang und das Empfinden ungenügender Entleerung. Häufige zusätzliche Allgemeinbeschwerden: Kopfschmerzen, Rückenbeschwerden, Schlafstörungen, Mattigkeit, bei Frauen prämenstruelle und Menstrualbeschwerden. Es kann sich eine Karzinophobie entwickeln.

Rom-II-Kriterien: In den zurückliegenden 12 Monaten während 12 Wochen, die nicht zusammenhängen brauchen, abdominale Beschwerden oder Schmerzen, die 2 von 3 Kennzeichen haben:
- Nachlassen mit der Defäkation oder
- Beginn mit einer Änderung der Stuhlfrequenz
- Beginn mit einer Änderung der Stuhlform (appearance)

Die folgenden Symptome unterstützen kumulativ die Diagnose eines IBS:
- abnorme Stuhlfrequenz (>3/Tag und <3/Woche)
- abnorme Stuhlform (klumpig, hart oder weich/wässerig)
- abnorme Stuhlpassage (unter Anstrengung, Drang oder mit dem Gefühl der unvollständigen Entleerung)
- Schleimabgang
- Blähgefühl oder Gefühl eines aufgetriebenen Abdomens.

Diagnostik. Wenn die Rom-II-Kriterien erfüllt sind, ist die Diagnose Reizdarmsyndrom in hohem Grade wahrscheinlich. Ergänzend zur stets notwendigen Allgemeinuntersuchung wird man die Routine-Tests (Blutbild, Serumchemie, FOBT) durchführen. Eine Laktoseintoleranz sollte ausgeschlossen werden. Bei 4–6% der Verdachtsfälle auf IBS wurde eine glutensensitive Enteropathie festgestellt (Ausschluss durch Gliadin-Antikörpertest und leere Familienanamnese). Bei klinischen Hinweisen ist die Schilddrüsenfunktion zu prüfen (TSH-Test). Alarmierende Symptome wie Gewichtsabnahme, Blut im Stuhl, kurze Krankheitsdauer) erfordern selbstverständlich eine gründliche gastroenterologische Diagnostik.

Therapie.

Natürlicher Verlauf: Etwa 50% der Patienten gehen mit ihren Beschwerden überhaupt nicht zum Arzt. Bis zu 50% der Patienten verlieren ihre Beschwerden spontan, bei anderen dauern sie jahrelang. Günstige Faktoren sind Vorgeschichte unter einem Jahr, Auslösung durch eine Infektion und das Fehlen belastender psychologischer Faktoren.

Ernährung: Vermeidung von blähenden Ballaststoffen (Weizenkleie, Leinsamen). Auch erhöhter Fettkonsum kann zu Beschwerden führen, da Nahrungsfett die Gasbildung steigern. Im Einzelfall sind Nahrungsprodukte, die Beschwerden auslösen zu meiden. Regelmäßige Einnahme der Mahlzeiten hat sich bewährt.

Laxanzien: Möglichst vermeiden. Bei C-IBS osmotische Laxantien (Laktulose, Macrogol, Magnesiumsulfat). Neuerdings 5HT4-Rezeptoragonisten (in den USA eingeführt): Sie stimulieren Peristaltikreflexe, verbessern den Dünndarm- und Kolon-Transit und lindern die viszerale Hypersensitivität durch Aktivitätsminderung der afferenten Kolonnerven (Tegaserod).

Antidiarrhoika: Loperamid, Tanninpräparate, neuerdings 5HT3-Rezeptorantagonisten (Alosetron) verlangsamen die Dünn- und Dickdarmpassage und dämpfen die afferenten Kolonnerven. Kann zu ischämischer Kolitis und zu tachykarden Rhythmusstörungen führen. In Deutschland noch nicht zugelassen.

Probiotika: Manipulation der Kolonflora durch lebende Bakterien (Lactobacillus plantarum, L. paracasei), denen eine antiinflammatorische Wirkung zugeschrieben wird. Die Ergebnisse sind noch widersprüchlich.

Spasmolytika: Mebeverin.

Psychopharmaka: Trizyklische Antidepressiva heben in niedriger, nichtantidepressiver Dosis die Schmerzschwellen (z.B. Amitriptylin 25 mg).

Psychotherapie: Zur Beherrschung von Angstzuständen und Konflikten. Wichtig ist eine vertrauensvolle Arzt-Patienten-Beziehung.

Entspannungs- und Verhaltenstherapie: Zeitaufwendig, aber bisweilen erfolgreich.

4.6.4 Ileus

Definition. Mechanische oder funktionelle Behinderung der Darmpassage, die unbehandelt zu einer komplexen Störung wichtiger Körperfunktionen führen kann.

Klassifizierung.
Mechanischer Ileus:
- **Kompressionsileus:** Einengung der Darmlichtung von außen durch Briden, Adhäsionen oder Tumoren.
- **Obstruktionsileus:** Verlegung im Inneren durch Tumoren, Gallensteine, Askaridenknäuel, Kotsteine oder Fremdkörper und Entzündungsprozesse in der Darmwand (Morbus Crohn).
- **Strangulationsileus:** Inkarzeration (eingeklemmte Hernien), Volvulus (Verdrehung um die Achse), Invagination (Einstülpung des Darmes in einen angrenzenden Darmabschnitt). In allen Fällen werden die zugehörigen Darmgefäße abgeschnürt, so dass eine ischämische Wandschädigung resultiert.

Paralytischer Ileus: Passagestörung durch Lähmung der Darmwand mit Tonusverlust und Aufhebung der Peristaltik. Ursachen können neurale, humorale und metabolische Faktoren sein:
- **reflektorisch:** bei Nierenkoliken, Wirbelfrakturen
- **infektiös-toxisch:** bei Entzündung der Nachbarorgane, Peritonitis, Abszess im Retropneumoperitoneum, akute Divertikulitis
- **metabolisch:** bei schwerer Exsikkose und hochgradiger Hypokaliämie, schwerem Myxödem und Diabetes mellitus
- **ischämisch:** bei mesenterialen Gefäßverschlüssen, insbesondere arteriellen Embolien, ferner bei schwerem Kreislaufschock
- **neural:** chronische Pseudoobstruktion (familiäre viszerale Myopathie)
- **postoperativer Ileus:** akute intestinale Pseudoobstruktion (Morbus Oglivi) bei Patienten mit respiratorischer Insuffizienz und Elektrolytstörungen, die Narkotika erhalten haben.

Spastischer Ileus: Bei Bleivergiftung und Porphyrie.

Pathophysiologie.
Stenoseperistaltik: Bei mechanischer Obstruktion initiale Steigerung der Peristaltik, die mit zunehmender Stauungsdilatation des Darms nachlässt.

Dilatation des Darmes: Flüssigkeitssequestration im Darmlumen, die zur Hypovolämie und zu Elekrolytstörungen führt. Durch progrediente Überdehnung kommt es zur ischämischen Schädigung der Darmwand, schließlich zur Perforation mit Peritonitis. Eine zweite Komplikation geht vom intraluminalen Bakterienwachstum aus. Durch die defekt gewordenen Mukosabarriere werden Endotoxine in den großen Kreislauf eingeschwemmt, die toxisches Multiorganversagen bewirken können. Beim Dickdarmileus greift die Dilatation erst auf den Dünndarm über, wenn sich die Ileozökalklappe öffnet.

Erbrechen: Setzt bei proximaler Dünndarmstenose früh ein mit erheblich Verlusten von Wasser, Natrium, Chlorid, H^+ und Kalium (Dehydratation, Hypokaliämie, Hypochlorämie, metabolische Alkalose). Bei distalen Dünndarmverschlüssen weniger starkes Erbrechen, geringere Elektrolytverschiebungen, aber große intraluminale Flüssigkeitsverluste. Beim Dickdarmileus im Spätstadium mit Insuffizienz der Ileozökalklappe fäkulentes Erbrechen. Überwiegend reflektorisches Erbrechen mit Verlusten von Magensaft beim paralytischen Ileus.

Strangulation: Sofort einsetzende Durchblutungsstörungen der Darmwand mit Transsudation ins Lumen bei primärer Verlegung der Venen. Bei Arterienabschnürung ischämische Nekrose der Darmwand mit Peritonitis, Perforation oder Ruptur. Toxineinschwemmung mit septischem Schock.

Klinik.
Symptome des mechanischen Ileus: Krampfartige Leibschmerzen, in Intervallen auftretend, mit zunehmender Darmdilatation nachlassend. Bei Strangulation Dauerschmerz vom parietalen Typ durch Ischämie und Peritonitis. Hochfrequente laute Darmgeräusche, bei Dünndarmileus oft sichtbare Stenoseperistaltik. Profuses schmerzloses Erbrechen, beim hochsitzenden Dünndarmileus am stärksten, ohne Auftreibung des Leibes. Bei distalem Dünndarmileus und Dickdarmileus starker Blähbauch, spätes fäkulentes Erbrechen. Stuhl- und Windverhaltung als Zeichen der totalen Obstruktion.

Symptome des paralytischen Ileus: Keine Schmerzen, diffuse Auftreibung des Leibes mit Tympanie, keine oder stark abgeschwächte Darmgeräusche, reflektorisches Erbrechen von Magensaft, Stuhl- und Windverhaltung.

Diagnostik. Basiert auf Stuhl- und Windverhaltung, Schmerzen, Erbrechen und Auftreibung des Leibes. Die Anamnese bezüglich vorausgegangener Operationen und Darmerkrankungen ist wichtig. Auf Narben und Hernien achten. Rektale Untersuchung zum Ausschluss einer Rektumstenose oder Dyschezie. Tachykardie und Hypotonie sowie stehende Hautfalten zeigen Dehydratation an. Fieber, umschriebener Druckschmerz und Resistenz bei Strangulation.

Röntgenbefunde: Bei jedem Ileusverdacht mindestens Abdomenübersichtsaufnahme, besser CT-Abdomen. So werden Ausmaß und Anordnung der geblähten Darmschlingen und

Spiegelbildung erkannt. Mit wasserlöslichen Kontrastmitteln kann die Lokalisierung von oben versucht werden.

Rektoskopie bzw. Koloskopie: Zur Lokalisation des Verschlusses von unten.

Laboruntersuchungen: Routineprogramm, wobei die Erfassung einer Leukozytose mit Linksverschiebung und einer Hypokaliämie wichtig ist.

Therapie.

Mechanischer Ileus: Absolute Operationsindikation:
- **Vorbereitung:** Ausgleich von Flüssigkeits- und Salzverlusten durch Infusionen, nasogastrale bzw. intestinale Dauerabsaugung zur Dekompression, prophylaktische Antibiotikagabe.
- **Operatives Vorgehen:** Beseitigung der Stenose, Resektion stenosierter oder nekrotischer Darmabschnitte mit End-zu-End-Anastomose, bei Ileus in der linken Kolonhälfte dreizeitiges Vorgehen (Kolostomie, Resektion, End-zu-End-Anastomose).

Die **Operationsletalität** berträgt beim einfachen Dünndarmileus 1–5% und mit Strangulation 20–75% sowie beim Dickdarmileus bis zu 20%.

Paralytischer Ileus: Konservative Behandlung mit Infusionen, intestinaler Absaugung und tonisierenden Medikamenten (Prostigmin, Bepanthen). Dazu Einläufe und Darmrohr. In jedem Fall Behandlung des Grundleidens.

4.6.5 Diarrhö

Definition. Abnorm häufige Entleerung abnorm dünner Stühle mit Zunahme der täglichen Stuhlmenge auf mehr als 200/250 g.

Pathogenetische Klassifizierung.

Osmotische Diarrhö: Nicht resorbierte Moleküle halten Wasser im Darmlumen zurück und vergrößern dadurch den Wassergehalt und die Menge des Stuhles. **Ursachen** sind: Laktasemangel, Malabsorption mit Bildung niedermolekularer osmotisch wirksamer Stoffe im Kolon, salinische Abführmittel und Laktulose.

Infektiöse sekretorische Diarrhö: Flüssigkeitsabsonderung ins Darmlumen ohne Schleimhautläsionen durch Steigerung der Sekretion und/oder Hemmung der Rückresorption. Dabei wird die Rückresorptionskapazität des Kolons überschritten.
- **Bakterielle Nahrungsmittelintoxikationen:** Durch präformierte Toxine in der Nahrung, die Übelkeit und Erbrechen oder Diarrhöen, sehr häufig beides, verursachen. Typische **Symptome:** Beginn 1–6 Stunden nach Konsum, kein Fieber, Dauer <24 Stunden.
  Ursachen: Toxine von Staphyllococcus aureus oder Bacillus cereus.
- **Infektiöse nichtentzündliche Diarrhö:** Nahrungsmittelvergiftung mit Erregern, die erst im Darm Toxine bilden oder am Darmepithel haften, ohne invasiv zu werden. Inkubationszeit ist abhängig von der Größe des Inokulums und liegt bei 6–72 Stunden.
  Erreger: Clostridium perfringens Typ A (mit Sporen kontaminiertes Fleisch und Geflügel), Vibrio cholerae, enterotoxigene Stämme von E. coli, enteropathogene Viren (Norwalk u.a.), Giardia lamblia. Clostridium difficile verursacht die Antibiotika-induzierte pseudomembranöse Kolitis (durch Zerstörung der normalen Darmflora).
- **Infektiöse entzündliche Diarrhö:** Die Erreger werden mit der Nahrung aufgenommen. Es sind invasive Bakterien, die eine fieberhafte Erkrankung mit Infiltraten in der Lamina propria und Diarrhöen hervorrufen, die teils sekretorisch (Schleim), teils exsudativ (Blut, Eiweiß) sind: nichttyphöse Salmonellosen, Shigellen, enteroinvasive Stämme von E. coli, Campylobacter jejuni, Yersinien, enterohämorrhagische Stämme von E. coli, Salmonella typhi, Salmonella paratyphi, Amöbiasis. Die Inkubationszeiten sind lang (16 Stunden bis 3 Wochen), weil sich die Erreger zunächst im Darm vermehren müssen. (▶ Kap. 10).

Nichtinfektiöse sekretorische Diarrhö:
- **Endokrine Tumoren:** Sie verursachen eine wässrige Diarrhö in folgender Häufigkeit: Karzinoidtumor (32–84%), Gastrinom (30–75%), VIPom (90–100%), Hyperthyreose (35%).
- **Villöse Kolonadenome:** Sekretion ins Lumen ohne Beteiligung von Mediatoren.
- **Kontaktlaxanzien:** Im Kolon Hemmung der Rückresorption von Wasser und Salz sowie cAMP-induzierte Sekretionssteigerung.
- **Gallensäuren:** Wirkungsweise wie bei Kontaktlaxanzien. Vermehrte Ausscheidung bei gestörter Rückresorption im distalen Ileum.
- **Nichtinfektiöse entzündliche Diarrhö:** Colitis ulcerosa, Morbus Crohn.

Malabsorptionsdiarrhö:
- Sprue-Syndrome
- Kurzdarmsyndrom
- Dünndarm-Dickdarm-Fisteln
- exokrine Pankreasinsuffizienz.

Akute Diarrhö

Klinik. Im Vordergrund stehen Flüssigkeits- und Salzverluste, wobei Kaliumverluste überwiegen. Das kann zu erheblichen Kreislaufstörungen mit Blutdruckabfall führen. Wenn Fieber auftritt, wird das Wasserdefizit noch vergrößert. Vielfach bestehen gleichzeitig Übelkeit und Erbrechen, so dass eine ausreichende orale Flüssigkeitszufuhr nicht möglich ist.

Diagnostik. Für die Diagnose sind anamnestische Erhebungen von großer Wichtigkeit: Welche Speisen wurden an den letzten 1–3 Tagen verzehrt? Waren die Speisen frisch? Gaststättenbesuch? Umgebungserkrankungen? Rückkehr von einer Reise

(Ausland)? Kurze Inkubationszeiten (<10 h) sprechen für eine Nahrungsmittelintoxikation. Etwas längere Inkubationszeiten sind auf eine infektiöse Ursache verdächtig, wobei das Auftreten von Fieber in erster Linie für eine entzündliche bakterielle Erkrankung spricht. In diesem Fall ist eine bakteriologische Untersuchung des Stuhls und wenn möglich der suspekten Speisen indiziert.

Therapie.
Symptomatisch: Ruhigstellung des Darmes mit Loperamid (4 mg, danach 2 mg nach jedem weiteren dünnen Stuhl) und Beseitigung von Übelkeit und Erbrechen mit Suppositorien von Dimenhydrinat (150 mg). Danach ist meistens die orale Rehydratation möglich. Günstig sind Glukose- oder rohrzuckerhaltige Kochsalzlösung, da mit der aktiven Glukoseresorption Natrium und Chlorid passiv rückresorbiert werden. In schweren Fällen muss die Rehydratation parenteral durchgeführt werden, am besten im Krankenhaus. Die meisten akuten Diarrhöen sind selbstlimitierend.

Antibiotika: Sicher wirken bei bakteriellen Darminfektionen Ciprofloxacin (2×500 mg/Tag) und Levofloxacin (1×500 mg/Tag). Um eine Resistenzentwicklung zu verhindern, sollten diese Mittel aber nur zurückhaltend eingesetzt werden. Bei Salmonellosen verhindern sie die Dauerausscheidung. Die bedrohliche Kolitis durch Clostridium difficile ist unverzüglich mit Metronidazol und Vancomycin zu behandeln.

Chronische Diarrhö

Klinik. Der körperliche Status gibt Aufschluss über Auswirkungen auf Ernährungs- und Kräftezustand, Exsikkose, Anämie und Körpertemperatur. Hypokaliämie und allgemeine Entzündungszeichen werden durch die routinemäßigen Laboruntersuchungen erfasst.

Diagnostik. Zu eruieren sind Dauer der Erkrankung, Häufigkeit der Stuhlentleerungen und Stuhlbeschaffenheit (Konsistenz, Blut- und Schleimbeimengung). Mit der Bestimmung des Stuhlfetts lässt sich die Gesamtheit der Assimilationsstörungen erfassen bzw. ausschließen. Die bakteriologische Stuhluntersuchung deckt infektiöse Ursachen auf, auch tropische Erkrankungen. Die Koloskopie, ggf. die ÖGD mit Stufenbiopsien, sind zum Nachweis entzündlicher, tumoröser, atrophischer (z.B. Sprue) oder subepithelialer Veränderungen (wie bei lymphozytärer Kolitis) sinnvoll. Auch an hormonale Ursachen ist zu denken. Ein Reizdarmsyndrom liegt bei typischen Kriterien (▶ Kap. 4.6.3) und fehlenden organischen Läsionen vor.

Therapie. Sie richtet sich nach der Grundkrankheit. Es sind die Komplikationen und nach Möglichkeit die Ursachen zu beseitigen.

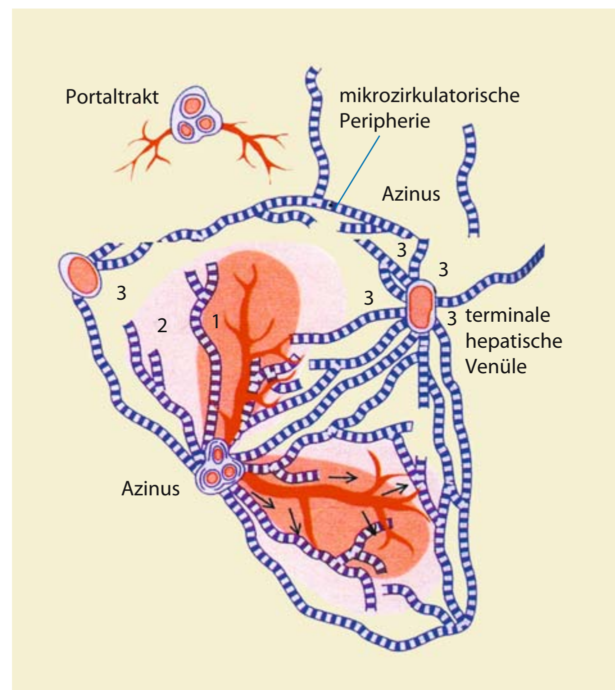
4.7 Leber und Gallenwege

4.7.1 Funktionen der Leber

Anatomische und physiologische Grundlagen

Die **anatomische Struktureinheit** ist das **Leberläppchen,** mit der Zentralvene im Mittelpunkt und mehreren gefäßführenden Periportalfeldern (Glisson-Dreiecken) in der Peripherie. Die **funktionelle Einheit** des Lebergewebes ist der **Azinus**, der von terminalen Aufzweigungen des Portaltraktes (Portalvene, Arteriole, Gallenduktulus) versorgt wird. Die Gefäßstränge gehen von den Periportalfeldern aus und verlaufen in der Mitte der Azini (◘ Abb. 4.38). Die Leberepithelien (Hepatozyten) des Azinus sind zu einem einschichtigen Mauerwerk zusammengefügt, das von beiden Seiten auf die Gefäßachse zulaufende röhrenförmige Hohlräume freilässt, in denen als Leberkapillaren die Sinusoide liegen. Diese nehmen das Blut aus den portalen Venülen (75%) und den Arteriolen (25%) auf und leiten es in die zentralen Venülen ab. Von der Mitte zur Peripherie der Azini nimmt der Sauerstoffgehalt des Blutes ab. Das Areal um die zentralen Venülen (Zone 3) ist daher am stärksten ischämiegefährdet.

Die Sinusoide sind mit gefensterten Endothelzellen von hoher Durchlässigkeit für Proteine ausgekleidet und lumenwärts mit phagozytierenden Markrophagen (Kupffer-Zellen) besetzt, die das Pfortaderblut von Bakterien und Antigenen reinigen. Sie



◘ **Abb. 4.38.** Schema des Azinus. Die Zonen 1, 2, und 3 werden mit Blut versorgt, das in Zone 1 am besten oxygeniert ist. Die Zone 3 um die terminale Venüle erhält am wenigsten Sauerstoff

eliminieren gealterte Erythrozyten, exprimieren aber wenig MHC-Klasse-II-Moleküle. Insofern tragen sie hauptsächlich zur angeborenen und weniger zur adaptiven Immunität bei. In ihrer Nachbarschaft sind lymphoide Pit-Zellen anzutreffen, bei denen es sich wahrscheinlich um Killerlymphozyten (NK-Zellen) handelt. Zwischen dem Endothel der Sinusoide und den Hepatozyten bleibt ein schmaler Lymphspalt frei, der sog. Disse-Raum, aus dem Lymphe über den Portaltrakt zum Leberhilus abfließt. Im Disse-Raum liegen sternförmige Fettspeicherzellen mit hohem Gehalt an Retinoiden (Ito-Zellen) mit kontraktilen Elementen. Von ihnen geht bei Leberzirrhosen die Bindegewebebildung aus. Die Galle wird von den Hepatozyten in ein Netzwerk von Canaliculi ausgeschieden, das zwischen den Leberzellen liegt. Sie sammelt sich vor dem Glisson-Dreieck im sog. Hering-Kanal, fließt aus diesem in die Ductuli des Portaltraktes und von dort über immer breiter werdende Gänge in den Ductus hepaticus ab.

Der **Blutfluss** beträgt 1400 ml/min, zwei Drittel sind Pfortaderblut, ein Drittel ist arterielles Blut aus der A. hepatica. Mit 8 mmHg ist der Druckgradient zwischen Pfortader und Lebervene sehr niedrig. Er steigt bei Erhöhung des intrahepatischen Widerstands bis auf 40 mmHg. Bei Erhöhung des zentralen Venendrucks kann die Leber in Lebervenen und Sinusoiden 0,5–1 Liter Blut aufnehmen. Wenn der Druck in der V. cava um 3–7 mmHg über die Norm steigt, tritt Lymphe von der Leberoberfläche in die Bauchhöhle aus, bei weiterer Steigerung entwickelt sich ein ausgeprägter Aszites.

Sekretorische Funktion

Sekretionsprodukt der Leber ist die Galle. Mit der **Gallensekretion** übt die Leber **2 Funktionen** aus:

- Die ausgeschiedenen Gallensäuren tragen zur Emulgierung und Resorption des Nahrungsfettes bei.
- Eliminierung von diversen Stoffwechselendprodukten, Cholesterin und Fremdsubstanzen.

Bildung und Sekretion der Gallensäuren: Organischer Hauptbestandteil der Galle und treibende Kraft der Gallensekretion sind die Gallensäuren. Die primären Gallensäuren, Chenodeoxycholsäure und Cholsäure, werden von den Hepatozyten aus Cholesterin synthetisiert und mit Taurin oder Glycin konjugiert in die Gallenkapillaren (Canaliculi) sezerniert. Im Darmlumen liegen die Gallensäuren als Salze vor. Ein Teil wird dort bakteriell dekonjugiert und zu sekundären Gallensäuresalzen reduziert. Dabei entsteht aus Chenodeoxycholat Lithocholat und aus Cholat Deoxycholat. Das schlecht lösliche Lithocholat wird überwiegend mit dem Stuhl ausgeschieden. Die drei übrigen Gallensäuren werden – soweit sie dekonjugiert und dadurch hydrophob geworden sind – schon im Dünndarm rückresorbiert. Die Rückresorption der konjugierten Gallensäuren erfolgt im distalen Ileum durch einen Na^+-abhängigen Gallensäurentransporter, ein in der Enterozytenmembran lokalisiertes Protein. Nur etwa 2% gehen mit dem Stuhl verloren. Die rückresorbierten Gallensäuren gelangen über die Pfortader wieder zur Leber und werden erneut in die Galle ausgeschieden (enterohepatischer Kreislauf). Soweit nötig, findet zuvor eine Transformation in konjugierte primäre Gallensäuren statt. Der Gallensäurepool hat eine Größe von 1,5–4 g. Er rezirkuliert täglich 6–15-mal, woraus sich ein zirkulierender Gesamtpool von 17–40 g ergibt. Durch Neusynthese aus Cholesterin wird nur der im Darm verloren gegangene Anteil von <2% ersetzt.

Insofern besteht die Hauptaufgabe der Leber beim enterohepatischen Kreislauf der Gallensäuren darin, diese aus dem Pfortaderblut zu extrahieren und schnell in die Galle auszuscheiden. Die Passage durch die sinusoidale Hepatozytenmembran erfolgt für die hydrophilen konjugierten Gallensäuren hauptsächlich durch einen Na^+-abhängigen Carrier. Treibende Kraft ist dabei der nach innen gerichtete Na^+-Konzentrationsgradient, den die membranständige Na^+/K^+-ATPase aufbaut. Ein zweiter Carrier ermöglicht einen erleichterten (facilitativen) Transport im Austausch gegen ein intrazelluläres, noch nicht identifiziertes Anion. Hydrophobe Gallensäuren gelangen durch passive Diffusion ins Zellinnere. Beim intrazellulären Transport sind die Gallensäuren bis zur kanalikulären Membran an spezifische Proteine gebunden, zum Teil bilden sie auch Vesikel. Durch die kanalikuläre Membran wird die Hauptmenge der Gallensäuren von der ATP-abhängigen Gallensäurenexportpumpe (BSEP) befördert. Sie überwindet einen Konzentrationsgradienten von 100 bis 1000. Der osmotische Gradient bewirkt, dass durch die Schlussleisten der Canaliculi Wasser und Elektrolyte in die Primärgalle übertreten.

In der kanalikulären Membran der Hepatozyten befinden sich weitere 3 ATP-abhängige Transportsysteme:

- Konjugat-Exportpumpe (MRP2): scheidet u.a. Bilirubin-Diglucoronid aus
- Multidrug-Exportpumpe (MDR1): zuständig für hydrophobe kationische Substanzen
- Phospholipid-Exportpumpe (MDR3): zuständig für die Ausscheidung von Phospholipiden.

Genetische Defekte an einigen dieser Transporter führen zu verschiedenen Formen der familiären Cholestase.

Einen Anteil am Gallenvolumen, der bis zu 50% gehen kann, produziert das Epithel der Gallengänge. Stimuliert durch Sekretin sezerniert es eine wässerige Lösung von Natriumbikarbonat, die im Duodenum zusammen mit dem Pankreassekret die Magensäure neutralisiert.

Cholesterin- und Phospholipidsekretion: Eine wichtige Funktion der Leber ist die Ausscheidung von überschüssigem Cholesterin. Das geschieht zum einen durch den Cholesterinabbau zu Gallensäuren, zum anderen durch die Ausscheidung von freiem Cholesterin in die Galle. Die Cholesterinsekretion ist mit der Sekretion von Phospholipiden (überwiegend Lecithin) gekoppelt. Das freie Cholesterin sammelt sich an der äußeren kanalikulären Membran an. Dorthin wird das Phospholipid durch den Transporter MDR3 befördert. Aus der kanalikulären Membran werden Cholesterin und Phospholipide dann von den sezernier-

ten Gallensäuren unter Bildung von Mizellen oder kleinen Vesikeln extrahiert. Die Phospholipide sind eine wichtige Komponente der Galle, da sie das Epithel der Gallenwege vor dem Detergenzieneffekt der Gallensäuren schützen.

Ausscheidung des Bilirubins: Der Leber obliegt es, das beim Abbau von Hämoglobin und Hämoproteinen von Makrophagen gebildete unlösliche Bilirubin zu konjugieren und mit der Galle in den Darm auszuscheiden.

Auf dem Weg zur Leber ist das toxische unkonjugierte Bilirubin fest an Albumin gebunden. Da es mit dem Diazo-Reagenz indirekt reagiert, wird es auch als indirektes Bilirubin bezeichnet. Die Hepatozyten nehmen es unter Abkoppelung vom Albumin aus dem sinusoidalen Blut auf. Die Hepatozytenmembran passiert das Bilirubin durch erleichterten Transport, an dem wahrscheinlich unbekannte Carrierproteine beteiligt sind, zum Teil auch durch passive Diffusion. Intrazellulär wird es von einem zytosolischen Protein in Lösung gehalten und ins endoplasmatische Retikulum eingeschleust, wo es von der Bilirubin-UDP-Glucuronosyl-Transferase (UGT1A1) glucuronisiert und damit wasserlöslich gemacht wird. Anschließend erfolgt durch die MRP2-Pumpe die Ausscheidung in die Gallenkapillaren und mit der Galle der Abfluss in den Darm. Im Kolon wird das meiste Bilirubin durch Darmbakterien dekonjugiert und über Zwischenstufen zu Urobilinogen reduziert, das einem enterohepatischen Kreislauf unterliegt. Nur ein Teil wird als Sterkobilinogen im Stuhl ausgeschieden. Da die Kapazität der Leber zur Aufnahme und Ausscheidung des Urobilinogens begrenzt ist, wird überschüssiges renal eliminiert. Im Urin kann die Oxidation zu Urobilin stattfinden, im Stuhl Sterkobilin entstehen.

Metabolische Funktion

Die Leber hat folgende Aufgaben:

Eiweißstoffwechsel:

- Aufnahme von Aminosäuren aus dem Plasma
- Synthese von nichtessenziellen Aminosäuren
- Versorgung der Organe und Gewebe mit Eiweißbausteinen durch Aufrechterhaltung normaler Aminosäurekonzentrationen im Plasma
- Synthese ihres eigenen Proteinbedarfs
- Bildung von Plasmaproteinen (Albumin, diverse Globuline, Gerinnungsfaktoren)
- Abbau von überschüssigen Aminosäuren oder Überführung in Glukose bzw. Ketonkörper
- Eliminierung des Aminostickstoffs und des im Pfortaderblut enthaltenen Ammoniaks durch Harnstoffbildung.

Kohlenhydratstoffwechsel: Die Leber hat Organe und Gewebe des Körpers mit Glukose zu versorgen und einen normalen Glukosespiegel im Plasma aufrechtzuerhalten. Sie erbringt dabei folgende Stoffwechselleistungen:

- Aufnahme der Glukose und anderer Hexosen (Galaktose, Fruktose) aus dem Pfortaderblut
- Glykogenbildung und -speicherung
- Umwandlung überschüssiger Nahrungskohlenhydrate in Triglyzeride
- Umwandlung von Galaktose und Fruktose in Glukose
- Glukoneogenese aus Aminosäuren und Laktat
- Glykogenolyse und bedarfsgerechte Abgabe von Glukose an das Blut
- Glukoseabbau zur Energiegewinnung für den Eigenbedarf.

An der Glukosehomöostase sind Insulin, Glukagon, Cortisol und Adrenalin beteiligt.

Fettstoffwechsel: Die Leber hat die Aufgabe:

- die Überschüsse an Glukose und Aminosäuren aus der Nahrung in Triglyzeride umzuwandeln
- aus Lipoproteinen intermediärer Dichte (IDL) Triglyzeride aufzunehmen
- Cholesterin und Phospholipide zu synthetisieren
- Very-Low-Density-Lipoproteine (VLDL) und High-Density-Lipoproteine (HDL) zu synthetisieren und ans zirkulierende Blut abzugeben
- während der Nahrungskarenz aus den vom Fettgewebe freigesetzten Fettsäuren Energie zu gewinnen, Ketonkörper zu bilden und diese dem Organismus als Ersatzbrennstoff zur Verfügung zu stellen
- durch die Ausscheidung von Gallensäuren und Cholesterin in die Galle wesentlich zum Katabolismus des Cholesterins beizutragen.

Biotransformation: Umwandlung körperfremder und körpereigener Stoffe zum Zweck der Elimination aus dem Körper. Es handelt sich meistens um fettlösliche schwache Säuren und Basen, die zur besseren Ausscheidung in stärker polare Verbindungen übergeführt werden. Dabei können pharmakologische bzw. toxische Wirkungen der Substanzen erhalten bleiben, verloren gehen oder neu entstehen (»Giftung«).

- **Mikrosomale Biotransformation:** Lokalisiert am glatten endoplasmatischen Retikulum der Leberzellen, das mit Oxidasen (Hauptkomponente Zytochrom P-450) und Glucuronyltransferasen ausgestattet ist. Die Oxidasen metabolisieren Steroidhormone und Cholesterin, ferner zahlreiche Pharmaka (Phenobarbital, Morphin). Sie verändern ihre Substrate durch Hydroxylierung, Desaminierung, N-Oxidation etc. und können hochtoxische Epoxide als Zwischenprodukte entstehen lassen. Die Glucuronyltransferasen koppeln ihre Reaktionspartner (darunter Bilirubin) an Glucuronsäure zu inaktiven Glucuroniden, die schnell ausgeschieden werden. Durch Induktionswirkung der Substrate (z.B. Phenobarbital und Alkohol) wird die Aktivität der mikrosomalen Enzyme gesteigert, mit dem Ergebnis, dass nicht nur die induzierenden, sondern auch andere Substrate beschleunigt abgebaut werden. Unter Behandlung mit Phenobarbital verlieren auf diese Weise Antikoagulanzien vom Cumarintyp an Wirksamkeit, während die Glucuronisierung und Ausscheidung von Bilirubin zunimmt.

- **Nichtmikrosomale Biotransformation:** Erfolgt durch zytoplasmatische, nicht an Strukturen gebundene und durch ihre Substrate nicht induzierbare Enzyme. **Reaktionen:** Acetylierung, Methylierung, Konjugationen mit Glycin und Glutathion, Hydrolysen, Oxidationen (Alkoholdehydrogenase, Xanthinoxidase), Reduktionen.

Beide Systeme der Biotransformation weisen einen genetischen Polymorphismus der Enzyme auf und sind individuell unterschiedlich aktiv (langsame und schnelle Acetylierer). Die Biotransformation in der Leber hat großen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit (Menge eines Pharmakons, das nach oraler Applikation in den großen Kreislauf gelangt) und kann eine schlechte Resorption vortäuschen. Lebererkrankungen können durch Beeinträchtigung der Biotransformation die Bioverfügbarkeit und die Halbwertszeit verschiedener Pharmaka steigern und damit deren Wirkung verstärken (Propranolol, Lidocain, Pethidin, Pentazoin, Nortryptilin u. a.).

4.7.2 Untersuchungsmethoden

Anamnese

Unspezifische Beschwerden: Müdigkeit, Kraftlosigkeit, Nervosität, Appetitmangel, Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust, Anschwellen des Leibes, Hautjucken, Gelenkbeschwerden.

Spezifische Symptome: Gelbfärbung der Haut, Braunfärbung des Harns, Entfärbung des Stuhls.

Hinweise auf Erkrankungsursachen: Alkoholkonsum, Injektionen, Transfusionen, Kontakt mit Hepatitiskranken, Medikamente, Gallensteinleiden, Zustand nach Cholezystektomie, familiäre Gelbsucht.

Körperliche Untersuchung

Hautsymptome: Ikterus, Spider-Nävi, Rosacea, Teleangiektasien, Palmarerythem, Weißfleckung der Nägel, Ekchymosen, Kratzspuren, Pigmentierungen, Xanthome, Gynäkomastie, spärliche Achsel- und Schambehaarung.

Abdominale Symptome: Aszites oder Meteorismus, periumbilikale Venenzeichnung, Caput medusae. Veränderungen von: Lebergröße (Zunahme oder Abnahme), Leberoberfläche (Knoten), Konsistenz (Verhärtung) sowie des Leberrandes (scharf, stumpf) und der Druckempfindlichkeit der Leber. Außerdem Hydrops der Gallenblase, Milzschwellung, Hodenatrophie.

Neurologische Symptome: Neurasthenie, Tremor, motorische Unruhe, Orientierungsstörungen, Halluzinationen, Bewusstseinsstörungen, periphere Polyneuropathie.

Laboruntersuchungen

Lebertests

Serumalbumin: Marker für die synthetische Leberfunktion. Sinkende Werte sind prognostisch ungünstig. Normalwerte: 3,5–5,2 g/dl.

Prothrombinzeit: Wegen kurzer Plasmahalbwertszeit sensitiver Marker für Synthese von Gerinnungsfaktoren (II, V, VII, X). Vitamin-K-Mangel muss ausgeschlossen werden. Normalwerte: 70–120%.

Serumbilirubin: Normal nur indirektes Bilirubin (<0,8 mg/dl). Spuren von konjugiertem Bilirubin im Normalserum sind ein methodischer Artefakt.

Transaminasen (engl. Aminotransferasen):

- GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase) bzw. AST (Aspartrat-Aminotransferase): Mitochondrales Enzym (nur 20% im Zytoplasma), auch in Herz, Gehirn, Niere und Muskeln enthalten. Hohe Werte bei Leberzellnekrose, Herzinfarkt, muskulärer Herzinsuffizienz und Muskelläsionen. Normalwerte (37 °C): <35 U/l.
- GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase) bzw. ALT (Alanin-Aminotransferase): Weitgehend leberspezifisches zytoplasmatisches Enzym, das bei Leberkrankheiten erhöht ist. Normalwerte (37 °C): <45 U/l.

Alkalische Phosphatase (ALP): Lokalisiert in der sinusoiden und kanalikulären Membran der Hepatozyten, aber auch in anderen Geweben (Knochen, Darm, Plazenta). Erhöhte Werte bei intra- und extrahepatischer Cholestase, auch Infiltration der Leber durch Metastasen und Zirrhose. Normalwerte (37 °C): <128 U/l.

γ-Glutamyltransferase (γGT): Mikrosomales Enzym in den Hepatozyten, aber auch in Pankreas und Niere. Es kann durch Alkohol und Phenytoin induziert werden. Steigt bei Cholestase parallel mit der ALP an. Alleiniger Anstieg spricht für erhöhten Alkoholkonsum, nur bei hohen Werten für eine Leberschädigung. Normalwerte (37 °C): <55 U/l.

Virusmarker

► Kap. 4.7.4.

Sonstige Laborparameter

Blutbild:

- Makrozytose, Leukopenie und Thrombopenie bei Alkoholschäden der Leber, zugleich Folsäuremangel
- Panzytopenie bei Zirrhose mit Hypersplenismus
- aplastische Anämie bei 2% der Patienten mit akuter Virushepatitis.

α1-Antitrypsin: Mangel kann zur Zirrhose führen.

α-Fetoprotein: Erhöht bei hepatozellulärem Karzinom.

Serum-Ferritin: Erhöhte Werte mit Transferrinsättigung bei hereditärer Hämochromatose.

Serumkupfer und Caeruloplasmin: Abnorme Werte bei Wilson-Krankheit.

Elektropherogramm: Polyklonale Hypergammaglobulinämie bei Leberzirrhose. **Ursache:** Mangelhafte Elimination von Darmbakterien durch die Kupffer-Zellen führt zu Aktivierung des Immunsystems mit Antikörperbildung.

Autoantikörper: Bei Autoimmunhepatitis, primärer biliärer Zirrhose und primärer sklerosierender Cholangitis (▶ Kap. 4.7.14).

Urinuntersuchung: Nachweis von konjugiertem (direktem) Bilirubin bei hepatobiliären Erkrankungen.

Bildgebende Verfahren

Sonographie

Erfasst Größenänderungen der Leber, herdförmige Läsionen >1 cm (Metastasen, Angiome, Zysten), diffuse Parenchymveränderungen, Stauung der Lebervenen, Stauung der Gallenwege, Cholelithiasis, Cholezystitis, Tumoren der Gallenblase. Erkannt werden auch Lymphknotenvergrößerungen, Pankreasprozesse und Milzvergrößerungen. Mit dem Farbdoppler und Kontrastmethoden lässt sich die Vaskularisierung von Läsionen beurteilen.

Computertomographie

Optimale Darstellung von Leber, Pankreas, Milz und auch von abdominalen Lymphomen. Erfassung von Dichteänderungen und Lokalisation von Läsionen aller Art, wobei Kontrastmittelverstärkung herangezogen wird.

Spiral-CT: Ermöglicht höherfrequentes Scanning und durch Kontrastmittelverstärkung getrennte Darstellung der arteriellen und portalen Leberperfusionsphase. Läsionen und ihre Vaskularisierung sind präziser zu erfassen. Durch **dreidimensionale Rekonstruktion** erhält man eine der Angiographie entsprechende Gefäßdarstellung.

Magnetresonanztomographie

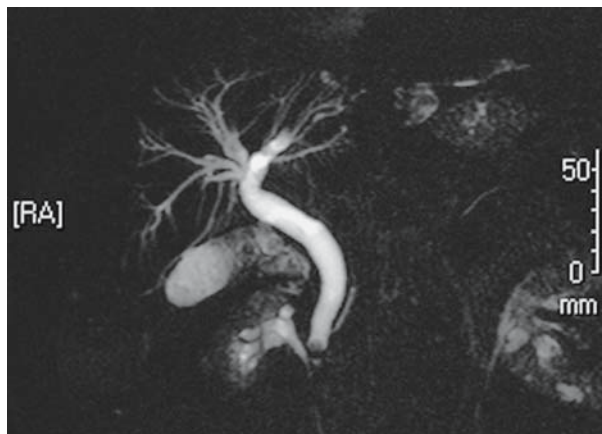
Mit verschiedenen Kontrastmitteln lassen sich ohne Strahlenbelastung Läsionen >1 cm sehr gut erfassen und differenzieren. Anzuwenden vor allem bei Metastasensuche und Verdacht auf primäre Leberzellkarzinome. Gute Darstellung der Arterien mit Kontrastmittelverstärkung.

Magnetresonanz-Cholangio-Pankreatographie (MRCP)

Mit besonderer Technik lassen sich auf T2-gewichteten Aufnahmen Gallenblase, Gallenwege und Pankreasgang kontrastreich darstellen. Erfasst werden Dilatation, Konkremente (◻ Abb. 4.39) und Tumoren. In vielen Fällen wird die ERCP ersetzt.

Gastroduodenale Endoskopie

Indiziert zur Erfassung von Ösophagusvarizen und zur Behandlung von Varizenblutungen.



◻ **Abb. 4.39.** Magnetresonanz-Cholangio-Pankreatographie (MRCP). Dargestellt ist ein distaler Choledochusstein mit Aufstau (Sammlung Dr. Schneider, ATOS-Klinik Heidelberg)

Endoskopische retrograde Cholangiopankreatographie (ERCP)

Darstellung des Choledochus und des Pankreasganges mit Röntgenkontrastmittel nach endoskopischer Kanülierung der Vater-Papille im Duodenum. Dabei wird der Choledochus dilatiert. Dient dem Nachweis und der Entfernung von Choledochussteinen. Letzteres erfordert eine Sphinkterostomie (Komplikationsrate 8–12%).

Perkutane transhepatische Cholangiographie

Antegrade Darstellung der Gallenwege durch transkutane Punktion eines Gallengefäßes, die bei Verschlussikterus mit einer flexiblen dünnen Nadel gelingt. Indiziert in Verbindung mit der ERCP, wenn die retrograde Darstellung des Choledochus nicht erfolgreich ist.

Leberbiopsie

Gewinnung eines Gewebezylinders durch perkutane Nadelbiopsie zur histologischen Untersuchung diffuser oder umschriebener Parenchymveränderungen. Die Punktion kann blind erfolgen oder gezielt, wobei die Führung durch Sonographie oder CT möglich ist. Der Gerinnungsstatus muss normal sein. In besonderen Fällen wird die Punktion laparoskopisch durchgeführt.

4.7.3 Ikterus

Definition. Hyperbilirubinämie mit Gelbfärbung der Skleren (>2 mg/dl) und der Haut (>2,5 mg/dl). Das Leitsymptom ist zu gliedern in unkonjugierte und konjugierte Hyperbilirubinämie. Zur weiteren Differenzialdiagnose bedarf es zusätzlicher anamnestischer und klinischer Untersuchungen einschließlich laborchemischer und bildgebender Verfahren.

Unkonjugierte Hyperbilirubinämie

Hämolytischer Ikterus

Hyperbilirubinämie bei hämolytischen Anämien (► Kap. 7).

Klinik. Anämie, Retikulozytose, erhöhte LDH, in manchen Fällen Milzvergrößerung. Transaminasen normal.

Gilbert-Syndrom

Synonyme. Icterus intermittens juvenilis, Meulengracht-Syndrom.

Häufigste familiäre nichthämolytische Hyperbilirubinämie, die bei 2–7% der Bevölkerung vorkommt. Die Aktivität der UPD-Glucuronyltransferase (UGT1A1) ist auf 10–35% der Norm herabgesetzt. Der genetische Defekt betrifft den Promotorteil des Gens der UGT1A1. Er führt nur bei homozygoten Merkmalsträgern zur Krankheit. Heterozygote (15% der Bevölkerung) haben allerdings etwas höhere Bilirubinkonzentrationen. Die Hyperbilirubinämie ist meistens milde (<3 mg/dl), doch kommen Fälle mit bis zu 6 mg/dl vor. Leberfermente, Retikulozytenzahl und Leberhistologie sind normal. Die Elimination der meisten Fremdstoffe, die durch Glucuronisierung metabolisiert werden, ist nicht gestört. Die Hyperbilirubinämie nimmt unter Nahrungskarenz und bei Infekten zu, während sie durch Phenobarbital meistens abnimmt oder verschwindet. Der Defekt ist in der Regel asymptomatisch. Wichtig ist die Aufklärung der Patienten über die Harmlosigkeit der Störung.

Crigler-Najjar-Syndrom

Es handelt sich um seltene rezessiv vererbte Defekte am Strukturgen der UDP-Glucuronyltransferase, die zum vollständigen oder partiellen Funktionsverlust des Enzyms mit entsprechender Hyperbilirubinämie führen.

Typ I (CN-I): Totalausfall der UGT1 mit schwerer Hyperbilirubinämie (20–45 mg/dl) schon in der Neugeborenenperiode und lebenslang andauernd. Kein Ansprechen der Enzymaktivität auf Phenobarbital. Die Galle ist annähernd farblos. Etwas Bilirubin wird direkt in den Darm ausgeschieden. Biochemische Lebertests und die Leberhistologie sind normal. Beim Typ IA ist auch die Glucuronisierung von diversen anderen Substraten gestört, beim Typ IB nur die des Bilirubins. Am Strukturgen wurden von Fall zu Fall mehr als 30 unterschiedliche Mutationen festgestellt. Prävalenz 0,6–1,0/Mill. Früher sind die Patienten im Kindesalter an Enzephalopathie (Kernikterus) gestorben. Neuerdings hat sich die Prognose durch früh einsetzende Phototherapie und spätere Lebertransplantation erheblich gebessert.

Typ II (CN-II): Durch 10 unterschiedliche Mutationen am Strukturgen (UGT1A1) hat die UDP-Glucuronyltransferase nur bis zu 10% der normalen Aktivität. Das Serumbilirubin ist mit 6–25 mg/dl niedriger als beim Typ I. Ein Kernikterus kommt selten vor. In der gefärbten Galle werden überwiegend Monoglucuronate ausgeschieden. Biochemische Leberparameter und Histologie sind normal. Phenobarbiturat senkt die Bilirubinkonzentration meistens auf 3–5 mg/dl und ist das therapeutische Mittel der Wahl.

Konjugierte Hyperbilirubinämie

Dubin-Johnson-Syndrom

Seltene, autosomal-rezessiv vererbte Sekretionsstörung der Leber für konjugiertes Bilirubin, das in den Blutkreislauf rückdiffundiert. Konjugiertes Serumbilirubin meistens 2–5 mg/dl mit Fluktuation beim einzelnen Patienten zwischen Normalwerten und 20–25 mg/dl. Es liegen unterschiedliche Mutationen am ATP-abhängigen MRP2-Bilirubintransporter in der kanalikulären Hepatozytenmembran vor. Die Exkretionsstörung betrifft auch Gallenkontrastmittel und Bromsulfalein, während Gallensäuren normal ausgeschieden werden. Bei normaler Gesamtausscheidung dominiert im Harn Coproporphyrin I über Coproporphyrin III (Umkehr der normalen Relation). Die biochemischen Leberparameter sind normal. Die Leber zeigt eine zentrolobuläre Pigmentansammlung (Adrenalinmetaboliten). Exazerbationen kommen bei interkurrenten Erkrankungen, durch orale Kontrazeptiva und in der Schwangerschaft vor. Keine wesentlichen klinischen Symptome.

Rotor-Syndrom

Sehr seltene autosomal-rezessiv vererbte Sekretionsstörung der Leber für konjugiertes Bilirubin, das im Serum auf 6–8 mg/dl ansteigt. Die Gallenblase ist mit oralem Kontrastmittel darstellbar, die Leber pigmentfrei. Bromsulfalein wird verzögert, Coproporphyrin deutlich vermehrt ausgeschieden mit erhöhtem Anteil von Coproporphyrin I.

Cholestatischer Ikterus

Im Unterschied zu den isolierten Sekretionsstörungen des konjugierten Bilirubins, ist bei den Cholestase-Syndromen die Ausscheidung der Gallenflüssigkeit gestört. Primär kann eine Störung der Gallensäurensekretion vorliegen oder ein Abflusshindernis in den Gallenwegen, in oder außerhalb der Leber. In jedem Fall diffundieren konjugiertes Bilirubin und Gallensäuren in die Blutbahn zurück. Zugleich kann die Aufnahme von nichtkonjugiertem Bilirubin in die Leber herabgesetzt sein. Biochemische Indikatoren der Cholestase sind erhöhte Serumwerte der alkalischen Phosphatase und der ãGT. Bei primärer oder sekundärer Schädigung der Hepatozyten sind auch die Transaminasen erhöht.

Benigne rekurrierende intrahepatische Cholestase (BRIC): Seltene familiäre Erkrankung mit autosomal-rezessivem Erbgang. Gekennzeichnet durch rezidivierende Attacken von Ikterus mit Pruritus, die einige Wochen oder Monate dauern können und sich im Intervall vollständig zurückbilden. Außer der alkalischen Phosphatase sind auch die Transaminasen erhöht. Mutiert ist das Gen FICl für ein ATP-abhängiges Transportprotein, das in der Leber nur schwach exprimiert wird. Zwischen den ikterischen Schüben gibt es monate- oder jahrelange Intervalle. Zum termi-

nalen Leberversagen kommt es nicht. Man behandelt mit Ursodeoxycholsäure und Rifampin.

Progressive familiäre intrahepatische Cholestase-Syndrome (PFIC): Es sind 3 autosomal-rezessiv erbliche Syndrome mit ähnlicher Symptomatik.
- **Typ 1:** Anfangs episodische Cholestase, beginnend in früher Kindheit (Morbus Byler), die zu Mangelernährung, Wachstumsstörungen und schließlich zum Leberversagen führt. Es liegt eine FCI-Mutation vor.
- **Typ 2:** Mutiert ist das Gen für die Gallensäurenexportpumpe an der kanalikulären Hepatozytenmembran (s. oben).
- **Typ 3:** Die Mutation betrifft das für den kanalikulären Transport von Phospholipiden zuständige Protein MDR3. Nur beim Typ 3 ist die äGT erhöht. Therapeutisch kommt nur eine Lebertransplantation in Betracht.

Erworbene intrahepatische Cholestase: Versagen der Gallensekretion durch unterschiedliche **Mechanismen:** Hemmung der Na^+/K^+-ATPase in den basolateralen Membranen, Zerstörung der Mikrofilamente, die für den Tonus der Canaliculi verantwortlich sind, Läsion der Verschlussleisten zwischen den Hepatozyten, entzündliche Veränderungen der Gallenduktuli.

Ursachen sind:
- Virushepatitis mit cholestatischer Komponente
- alkoholische Hepatitis
- Drogen (Anabolika, Antibiotika, Chlorpromazin)
- Schwangerschaft
- totale parenterale Ernährung.

In diesen Fällen dominiert der Anstieg von alkalischer Phosphatase und γGT über den der oft auch erhöhten Transaminasen.

Erworbene extrahepatische Cholestase: Störung des Gallenflusses in den Darm durch Obstruktion des Choledochus.
- **Benigne Ursachen:** Choledocholithiasis, primäre sklerosierende Cholangitis, chronische Pankreatitis, AIDS-Cholangiopathie.
- **Maligne Ursachen:** Cholangiokarzinom, Pankreaskopfkarzinom, Gallenblasenkarzinom, Karzinom der Papilla vateri, Kompression des Leberhilus durch Lymphome.

Zur Abgrenzung gegen die intrahepatische Cholestase sind die bildgebenden Verfahren heranzuziehen (▶ oben).

Hepatozellulärer Ikterus

Im Vordergrund steht eine diffuse Schädigung des Leberparenchyms mit Nekrose von Hepatozyten. Infolgedessen gelangen konjugiertes Bilirubin, Gallensäuren und hohe Konzentrationen der Transaminasen in den Blutkreislauf. In unterschiedlichem Grade ist auch die Gallensekretion gestört, erkennbar am **acholischen Stuhl** und dem **Anstieg von alkalischer Phosphatase** und ä**GT im Serum.** Die enzymatischen Parameter der Cholestase bleiben aber hinter dem Anstieg der Transaminasen deutlich zurück. Wenn mit der Parenchymaffektion eine Störung der Bilirubinaufnahme verbunden ist, steigt im Serum auch das unkonjugierte Bilirubin an.

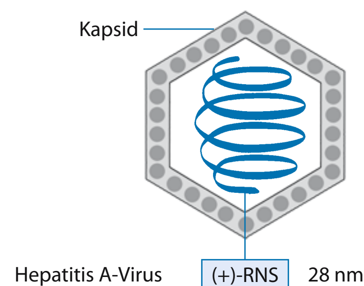
4.7.4 Akute Virushepatitiden

Hepatitis A

Erreger: Hepatitis-A-Virus (HAV), ein kleines RNS-Virus, das zu den Picornaviren gehört (◘ Abb. 4.40). Das RNS-Genom kodiert für ein Polyprotein, das posttranslational in mehrere individuelle Proteine zerlegt wird. Es besitzt nur ein immundominantes Epitop, so dass nur ein Antikörpertyp (anti-HAV) gegen das Virus gebildet wird.

Epidemiologie. Hepatitis A kommt weltweit vor. Epidemisches und endemisches Auftreten. Übertragung von Mensch zu Mensch überwiegend fäkal-oral (Trinkwasser, Lebensmittel, Schellfisch, mangelhafte Hygiene in Gemeinschaftseinrichtungen, Massenunterkünften, Schwimmbädern). Mittlere Inkubationszeit 4 Wochen. Virusreplikation in der Leber. Ausscheidung mit der Galle in den Stuhl 1–2 Wochen vor bis maximal 4 Wochen nach Krankheitsbeginn. Kurzdauernde Virämie, daher keine Übertragung durch Bluttransfusionen. Lebenslange Immunität nach der Ersttinfektion.

Pathogenese und Pathologie. Das Hepatitisvirus A hat kaum einen direkten zytopathogenen Effekt. Die Manifestationen der Infektion entstehen weitgehend durch sekundäre Immunreaktionen. Infizierte Leberzellen, die Virusantigen an ihrer Oberfläche präsentieren, werden von spezifischen zytotoxischen T-Lymphozyten zerstört. Die histologischen Bilder zeigen keine erregerspezifischen Unterschiede. Die typischen Läsionen sind eine panlobuläre Infiltration mit mononukleären Zellen (überwiegend Lymphozyten, auch Plasmazellen und vereinzelt Eosinophile), Leberzellnekrosen, Hyperplasie der Kupffer-Zellen und variable Grade der Cholestase. Daneben pseudoazinäre Regenerate. In schweren Fällen ausgedehnte Brückennekrosen.



◘ **Abb. 4.40.** Hepatitis A-Virus (aus Hahn, Falke, Kaufmann, Ullmann: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Springer, Heidelberg 2005)

4

Klinik. Die initiale, nach 2½ Wochen beginnende Virämie kann Unwohlsein, Appetitmangel und Übelkeit verursachen. Zum Ikterus mit Bilirubinurie und hellem Stuhl kommt es bei Kindern unter 6 Jahren in 10%, bei älteren Kindern in 40–50%, bei Erwachsenen in 70–80% der Fälle. Meistens geringe Lebervergrößerung, anstoßende Milz bei 10% der Patienten. Extrahepatische Komplikationen durch zirkulierende Immunkomplexe sind selten: Arthritis, Vaskulitis, Myokarditis, Nephritis. Gelegentlich kommt ein biphasischer Verlauf mit Ikterusrezidiv vor. Fulminante Verlaufsformen sind eine Rarität. Kein Übergang in chronische Hepatitis.

Diagnostik.
Biochemische Leberwerte: Die Transaminasen steigen schon vor dem Ikterus an, und erreichen 1–2 Tage nach der Gelbfärbung das Maximum: GOT >500 U/l, GPT >300 U/l. Die Hyperbilirubinämie (5 bis >10 mg/dl) führt schon kurz vor dem Ikterus zur Bilirubinurie. Im Serum sind konjugiertes und unkonjugiertes Bilirubin erhöht. Alkalische Phosphatase und γGT steigen meistens nur mäßig an. Der Stuhl entfärbt sich vorübergehend.

Hämatologische Befunde: Leukopenie mit relativer Lymphozytose. Selten hämolytische Anämie mit positivem Coombs-Test.

Virusmarker: Mit dem Ikterus treten HAV-Antikörper vom Typ IgM auf und sind diagnostisch beweisend. Ihr Titer steigt schnell, erreicht 5½ Wochen nach der Infektion das Maximum und sinkt nach 8 Wochen gegen Null. Etwas später erscheinen HAV-Antikörper vom Typ IgG und erreichen nach 8 Wochen ein Plateau, das bestehen bleibt und lebenslange Immunität gewährleistet. Im akuten Stadium der Hepatitis sind HAV-Antikörper vom Typ IgG allein diagnostisch nicht zu verwerten. Sie zeigen nur eine früher durchgemachte HAV-Infektion an.

Therapie.
Hygienemaßnahmen: Keine strenge Isolierung, da die Infektiosität nach Ausbruch des Ikterus schnell aufhört. Toilettenhygiene ist erforderlich. Das Virus bleibt außerhalb des Menschen 4 Wochen infektiös. Durch fünfminütiges Erhitzen auf 100°C wird es zerstört.

Allgemeine Maßnahmen: Im Frühstadium des Ikterus ist Bettruhe empfehlenswert. Ernährung isokalorisch mit leichten Speisen.

Spezifische Maßnahmen: Keine antivirale Therapie. Passive Schutzimpfung mit Beriglobin® (0,02 ml/kg) bei empfänglichen Umgebungspersonen, besonders Kindern.

! Es besteht bei nachgewiesener Hepatitis A Meldepflicht beim Gesundheitsamt!

Prognose. Sehr gut. Bilirubin und Transaminasen normalisieren sich in 2–3 Wochen. Komplette Rückbildung auch der histologischen Veränderungen. Mortalität 0,1%, im Alter steigend.

Prophylaxe. Aktive Schutzimpfung mit Totvirus. Dosierungsschema je nach Impfstoff. Vom HAVpur® 0,5 ml i.m. in den Deltoideus. Impfschutz nach 14 Tagen. Auffrischungsimpfung nach 6–12 Monaten empfohlen. Für kurzfristige passive Immunisierung Beriglobin® (0,02 ml/kg).

Hepatitis B

Erreger: Hepatitis B-Virus (HBV), ein hepatotropes DNS-Virus (Hepadna-Virus) mit einer partiell doppelsträngigen DNS, umgeben von einem Nukleokapsid und einer lipidhaltigen äußeren Hülle (Abb. 4.41). Das Genom besteht aus 4 sich überlappenden zirkulär angeordneten Genen, die für die verschiedenen Virusproteine kodieren:

- **Gen S:** Für HBsAg, das Antigen der Virushülle. Davon gibt es Subtypen, die neben dem Antigen »a« entweder das Antigen

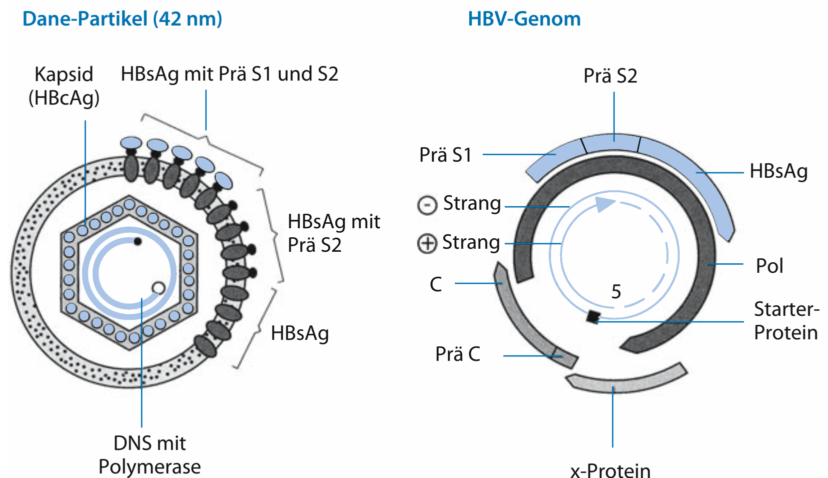


Abb. 4.41. Hepatitis B-Virus (aus Hahn, Falke, Kaufmann, Ullmann: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Springer, Heidelberg 2005)

»d« oder »y« und das Antigen »w« oder »r« haben. Daraus resultieren 4 serologische Genotypen (adr, adw, ayr, ayw), die nach genetischer Sequenzierung auf 7 Genotypen (A–G) erweitert wurden. Diese Typen sind geographisch unterschiedlich verteilt. In Nordamerika, Nordwesteuropa und Zentralafrika dominiert der Type A, in Vorderasien der Typ B, der leichtere Verlaufsformen zeigt und in Ostasien der schwer verlaufende Typ C.

- **Gen C:** Für HBcAg, das B-Cor-Antigen im Kapsid und für HBeAg, ein lösliches Protein, das von den infizierten Zellen sezerniert wird (Letzteres über das Gensegment Prä-C).
- **Gen P:** Für die DNS-Polymerase des HBV.
- **Gen X:** Für HBxAg, ein kleines Protein, das die Transkription von viralen und zellulären Genen aktiviert.

Marker der HBV-Infektion

HBsAg: Erster Marker nach der Infektion. Wird im Überschuss gebildet und in filamentöser oder partikulärer Form sezerniert. Verschwindet, wenn nach 1–2 Monaten oder später Antikörper gegen HBsAg (Anti-HBs) auftreten, die unbegrenzt nachweisbar bleiben. HBsAg persistiert bei chronischer Infektion oder Carrier-Status. Bei sog. Escape-Mutanten des HBV ist am HBsAg eine einzelne Aminosäure substituiert, so dass Anti-HBs nicht mehr gebunden werden kann. Aktive und passive Impfung verlieren dadurch ihre Schutzwirkung.

HBeAg: Erscheint im Serum gleichzeitig oder kurz nach dem HBsAg. Dokumentiert hohe Grade der Virusreplikation und die Anwesenheit von intaktem Virus (nach dem Entdecker auch Dane-Partikel genannt). Verschwindet bei selbstlimitierter Infektion nach dem Gipfel des Transaminasenanstiegs, worauf Anti-HBe erscheinen. Solange HBeAg nachweisbar ist, besteht Infektiosität. Eine molekulare Variante des HBV, im Mittelmeerraum vorkommend, ist durch schweren Verlauf und das Fehlen von HBeAg im Serum bei nachweisbarem Anti-HBe gekennzeichnet. HBeAg ist demnach vorhanden, wird aber nicht sezerniert. Bei einer anderen Mutation fehlt HBeAg vollständig. In beiden Fällen liegen Mutationen am C-Gen bzw. Prä-C-Gen vor.

Anti-HBc: Die Antikörper gegen HBcAg erscheinen kurz nach dem HBeAg im Blut und persistieren langfristig. Bei frischer Infektion wird IgM-Anti-HBc gefunden, das nach Wochen in IgG-Anti-HBc übergeht.

HBV DNA: Bedeutet Virusnachweis und aktuelle Virusreplikation.

Epidemiologie. Weltweit gibt es etwa 350 Millionen HBsAg-Carrier, ein großes Erregerreservoir. In Südostasien, China, Japan, Indien und Afrika, wo die perinatale Infektion häufig ist, sind 5–20% der Bevölkerung HBsAg-positiv, in den USA und Westeuropa sind es 0,1–0,5%.

Ansteckungsquelle: Personen mit akuter oder chronischer Infektion. Infektiöses Material von diesen sind Blut, Blutderivate, in geringerem Maße Sperma, Zervixflüssigkeit, Speichel und Tränenflüssigkeit. Die Übertragung erfolgt meistens perkutan durch kontaminierte Flüssigkeiten, Injektionsnadeln oder Spritzen, auch über Haut- und Schleimhautdefekte und damit beim Sexualkontakt. In den Hauptverbreitungsgebieten der Hepatitis B dominiert die perinatale Infektion durch HBsAg-positive Mütter. **Risikogruppen:** Drogenabhängige, Prostituierte, Homosexuelle, Pflegepersonal, Ärzte, Dialysepatienten.

Inkubationszeit: Je nach Infektionsdosis 4–12 Wochen. Ikterisch verläuft die akute HBV-Infektion nur bei 10% der Kinder und 30–50% der Erwachsenen.

Pathogenese und Pathologie. Die Leberläsionen entstehen nicht durch das HBV direkt, sondern durch die Immunantwort des Organismus. Während der mehrwöchigen Inkubationszeit besteht für das HBV immunologische Toleranz. Es findet eine starke Virusreplikation statt, verbunden mit entsprechendem Anstieg der Virusmarker (HbsAg, HBeAg und HBV-DNA) im Serum. Gegen Ende der Inkubationszeit werden als erstes Abwehrsignal IgM- und IgG-Antikörper gegen HBcAg gebildet, das selbst nicht aus den infizierten Leberzellen ins Blut gelangt. Im Falle einer manifesten akuten Hepatitis B setzt mit Beginn des Ikterus eine intensive zelluläre Immunreaktion ein, an der Makrophagen und CD8+-zytotoxische T-Lymphozyten beteiligt sind. Erstere induzieren über die Aktivierung von CD4+-T-Lymphozyten die Freisetzung von Zytokinen. Letztere reagieren mit infizierten Hepatozyten, die Virusantigen an ihrer Oberfläche präsentieren, und bringen sie zur Apoptose. Das Absterben der Hepatozyten führt zur Ausschwemmung von Transaminasen, die Makrophagenaktivierung und Zytokinbildung zur Entzündungsreaktion in der Leber. Diese zeigt sich diffus mit Lymphozyten infiltriert und weist verstreute Zellnekrosen auf, die in schweren Fällen konfluieren. Wenn die infizierten Hepatozyten zerstört sind, klingen Ikterus und Transaminasenerhöhung ab. Aus dem Serum verschwinden HBV-DNS und HBeAg, während Antikörper gegen HBeAg auftreten. Gegen HBcAg werden bald nur noch IgG-Antikörper gebildet. Etwa 6 Wochen nach dem Ikterus ist im Serum kein HBsAg nachzuweisen. Dafür treten im Serum 2–3 Wochen später Antikörper gegen HBsAg auf, die lebenslang weiter produziert werden und Immunität gewähren. Auch die Bildung von IgG-Antikörper gegen HBcAg wird fortgesetzt, während Antikörper gegen HBeAg meistens nach einigen Jahren verschwinden.

Klinik. Die Krankheitserscheinungen sind gewöhnlich schwerer als bei der Hepatitis A. Gegen Ende der Inkubationszeit, aber noch im präikterischen Stadium treten Krankheitsgefühl, Inappetenz, auch Erbrechen und Leibschmerzen auf. In 10% der Fälle kommen Fieber, Exantheme, Arthralgien und Myalgien hinzu, selten ein Guillain-Barré-Syndrom. Es handelt sich dabei um Ef-

fekte zirkulierender Immunkomplexe, da die Antikörperbildung schon vor dem Ikterus beginnt. Die initialen Beschwerden bessern sich, wenn 1–2 Wochen später der Ikterus einsetzt mit Bilirubinurie, Hellerwerden des Stuhls und Gelbsucht an Haut und Skleren. Die Leber ist etwas vergrößert, die Milz bei 10–20% der Patienten zu tasten.

Diagnostik.

Biochemische Leberwerte: Serumbilirubin 5–20 mg/dl. Dauer des Ikterus 6–8 Wochen. Transaminasen stark erhöht, maximal in der frühikterischen Phase: GOT 400–4000 U/l, GPT etwas niedriger. Mitunter deutliche Cholestase mit persistierender Hyperbilirubinämie und erhöhten Werten der alkalischen Phosphatase und γGT.

Hämatologische Befunde: Wie bei Hepatitis A.

Virusmarker und Antikörper: Die serologischen Veränderungen im Krankheitsverlauf zeigt ◘ Abb. 4.42. Beweisend für die Diagnose ist der **Nachweis von IgM-anti-HBcAg,** der mit dem Auftreten des Ikterus gelingt. Gleichzeitig werden auch **IgG-Antikörper gegen HBcAg** gebildet, die später allein persistieren.

Das Hüllenprotein HBsAg ist schon vor Krankheitsbeginn im Serum nachzuweisen. Es könnte aber durch einen chronischen Carrierstatus bedingt sein und spricht nur im Verbund mit IgM-anti-HBc für eine akute Infektion.

Die Virusmarker HBV-DNA und HBeAg im Serum sind ein Indiz für Virusvermehrung. Sie sollten im Normalfall einige Wochen nach Abklingen des Ikterus verschwinden. Beim HBeAg geschieht das mit dem Auftreten von Anti-HBeAg.

Wie erwähnt, ist bei normalem Verlauf etwa 6 Wochen nach dem Ikterus kein HBsAg mehr im Serum nachweisbar. Stattdessen treten 2–3 Wochen später Antikörper gegen HBsAg auf. Sie zeigen an, dass die Infektion überstanden ist und bieten Schutz vor einer Reinfektion.

Therapie.

Hygienemaßnahmen: Gummihandschuhe beim Umgang mit Blutproben und Körperflüssigkeiten (Labor informieren). Isolierung nicht notwendig.

Allgemeine Maßnahmen: Bettruhe im Akutstadium, vor allem bei Fieber. Isokalorische Ernährung. Alkohol nicht ratsam.

Spezielle Maßnahmen: Wegen hoher Spontanheilungsquote keine antiviralen Mittel. Keine Glukokortikoide. Bei fulminanter Hepatitis Klinikeinweisung zur Intensivtherapie.

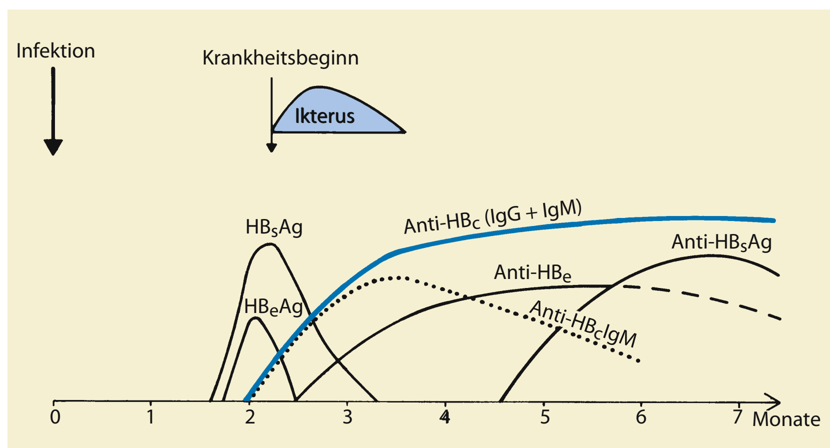
! Es besteht bei nachgewiesener Hepatitis B Meldepflicht beim Gesundheitsamt!

Prognose. In über 95% der Fälle heilt die manifeste akute Hepatitis B unter Elimination des HBV aus. Die Mehrzahl der Patienten mit chronischer Hepatitis B gibt in der Anamnese keinen akuten Ikterus an. Deshalb ist die Spontanheilungsquote der klinisch inapperenten Hepatitis B ungewiss. In 95% der Fälle Spontanheilung. Die Rekonvaleszenz kann sich aber über Wochen hinziehen.

Prophylaxe.

Präexpositionsprophylaxe: Aktive Immunisierung mit gentechnologisch hergestelltem HBsAg: Zwei Dosen (i.m. in den Deltoideus oder Gluteus) im Abstand von 4 Wochen und eine nach 6 Monaten. Protektive Werte von Anti-HBs bestehen für 5 Jahre, bei 60–80% für 10 Jahre. Auch ohne nachweisbare Anti-HBs sind die Geimpften vor klinischer und chronischer Hepatitis B geschützt. Boosterinjektionen werden nicht routinemäßig empfohlen.

Postexpositionsprophylaxe: Nach Verletzung mit kontaminierten Instrumenten indiziert. Simultanimpfung mit Hepatitis-B-Immunglobulin etc. 0,06 ml/kg i.m. und rekombinanter Vaccine wie bei der Präexpositionsprophylaxe. Neugeborene einer



◘ **Abb. 4.42.** Serologischer Verlauf der Hepatitis-B-Infektion (aus N. Zöllner: Innere Medizin. Springer, Heidelberg 1991)

HBsAg-positiven Mutter erhalten unmittelbar nach der Geburt 0,5 ml Immunglobulin und die erste von drei Dosen Vaccine zur aktiven Immunisierung.

Hepatitis C

Erreger: Der Hepatitis-C-Virus ist ein Mitglied der Familie der Flaviviren mit einer einzelsträngigen RNS. Diese kodiert für ein großes Präkursor-Protein, das translational in Strukturproteine (C für das Core-Protein des Nukleokapsid, E1 und E2 für die Hülle) und 5 Nichtstrukturproteine (NS1–NS5) gespalten wird. Nach den RNS-Sequenzen unterscheidet man 6 Genotypen und 11 Subtypen. Eine nichttranslatierte und die C-Region stimmen bei den Genotypen weitgehend überein. Die Unterschiede liegen in der hypervariablen Region für die Hüllenproteine (E1, E2). Diese führt auch zur Divergenz der HCV-Isolate vom selben Patienten und erklärt, dass die Infektion keine Immunität hinterlässt und dass keine aktive Schutzimpfung möglich ist. Antigenmaterial zum Nachweis von Antikörpern gegen HCV wurde aus rekombinanten Polypeptiden des Virus und synthetischen Peptiden hergestellt. Mit der Polymerasekettenreaktion (PCR) gelingt es die Virus-RNS im Serum zu bestimmen und eine Genotypisierung vorzunehmen.

Epidemiologie. Das HCV ist weltweit verbreitet. Bei Blutspendern wurden Durchseuchungsraten von 0,02–1,23% gefunden. Die höchste Prävalenz hat Ägypten (durch parenterale Antimonbehandlung der Schistosomiasis), gefolgt von Japan, Saudi-Arabien, Süditalien und Spanien. In Deutschland beträgt die Prävalenz der Hepatitis C 0,2–0,8% der Bevölkerung.

Ansteckungsquelle: Die Übertragung erfolgt parenteral durch Blut und Blutprodukte, Injektionsnadeln und Instrumente, nur selten sexuell und perinatal. Risikopersonen sind Drogenabhängige, Dialysepatienten, Ärzte und Pflegepersonal (Nadelstichverletzungen) und Bluter (durch Blutprodukte).

Inkubationszeit: 6–7 Wochen. Etwa 75% der akuten Infektionen sind klinisch inapperent, doch werden 85–90% chronisch. In etwa 20% der Fälle geht die chronische Hepatitis C in eine Zirrhose über und nicht selten in ein hepatozelluläres Karzinom.

Pathogenese und Pathologie. Das HCV wirkt nicht zytotoxisch. Histologisch sind die entzündlichen Läsionen im akuten Stadium auffallend gering: Aktivierung der Kupffer-Zellen, Lymphozytenaggregate, Fettablagerung, Läsionen der Gallengänge. Virusspezifische zytotoxische T-Lymphozyten lassen sich nachweisen.

Klinik. Die apparente akute Hepatitis C manifestiert sich mit erkältungsartigen Beschwerden, Gelbsucht und Transaminasenanstieg. Die meisten Patienten werden später diagnostiziert, nachdem beim Gesundheitscheck erhöhte Transaminasen auffielen. Extrahepatische Manifestationen: Arthritis, Glomerulonephritis, Kryoglobulinämie, Porphyria cutanea tarda. Die Inzidenz von Typ-1-Diabetes ist erhöht.

Diagnostik. In der akuten Phase mit erhöhten Transaminasen ist der Anti-HCV-Test positiv. Da unspezifische Reaktionen vorkommen, ist ein Immunblot-Bestätigungstest erforderlich. HCV-RNS kann 1–2 Wochen nach der Infektion und beim Auftreten des Ikterus im Serum nachgewiesen werden und persistiert bis zur Abheilung.

Therapie.

Hygienemaßnahmen: Vorsicht beim Umgang mit Blutproben. Anti-HCV-positive Blutspender werden ausgeschlossen. Keine Isolierung der Patienten.

Allgemeine Maßnahmen: Bettruhe im ikterischen Stadium, isokalorische Ernährung, strikte Alkoholkarenz.

Antivirale Therapie: Da die Hepatitis C nur selten spontan abheilt, tendiert man dazu, vor allem bei artefizieller Inokulation (Stichverletzung) schon im akuten Stadium mit erhöhten Transaminasen eine antivirale Behandlung einzuleiten. Eine sofortige hochdosierte Interferon-alpha-Therapie (5 Mill. Einheiten subkutan/Tag für 4 Wochen, anschließend 3-mal wöchentlich 5 Mill. Einheiten für 20 Wochen) führte in einer Studie an 44 Patienten mit akuter Hepatitis C zur Ausheilung.

! Es besteht bei Hepatitis C Meldepflicht beim Gesundheitsamt!

Hepatitis D (Delta)

Erreger: Hepatitis-D-Virus (HDV), ein inkomplettes RNS-Virus, das der Helferfunktion des Hepatitis-B-Virus bedarf, da seine Hülle aus HBsAg gebildet wird. HDV kommt folglich nur in Co-Infektion mit HBV oder als Superinfektion bei HBsAg-Trägern vor. Gegen das Nukleokapsidprotein des HDV (Delta-Antigen) werden IgM- und IgG-Antikörper gebildet. Das HDV-Antigen zirkuliert bei einer akuten Infektion im Blut.

Epidemiologie. Das Virus existiert weltweit, mit der höchsten Prävalenz im Mittelmeerraum, im Mittleren Osten, in Zentralasien, Westafrika und im Amazonasbecken. In Nordeuropa sind HDV-Infektionen sehr selten und meistens nur bei Risikogruppen anzutreffen: Drogenabhängige, Dialysepatienten. Die Prävalenz bei HBsAg-Trägern beträgt weniger als 5%. Das Hepatitis-D-Virus wird wie HBV am wirksamsten perkutan übertragen. Die sexuelle Übertragung ist weniger effizient als für HBV, die perinatale kommt sehr selten vor.

Pathogenese und Pathologie. Das HDV scheint einen zytopathogenen Effekt zu haben, da die kombinierte Infektion mit HBV stärkere Leberschäden hervorruft als die HBV-Infektion allein. HBV-infizierte Hepatozyten werden in vitro nach Transfektion

mit Delta-Antigen nekrotisch, also ohne das Zutun von Immunreaktionen.

Klinik. Bei gleichzeitiger Übertragung beider Erreger resultiert eine Hepatitis, die sich klinisch nicht von einer alleinigen Hepatitis B unterscheidet. In über 90% einer simultanen Infektion werden beide Erreger nach dem akuten Stadium eliminiert. Dagegen führt die Superinfektion eines HBV-Trägers mit HDV oft zu schweren, nicht selten fulminanten Verläufen.

Diagnostik. Bei der akuten Simultaninfektion stehen die Hepatitis-B-Marker in Vordergrund. Anti-HDV-Antikörper (IgM und IgG) lassen sich erst gegen Ende der akuten Phase nachweisen. Kurz nach Beginn der klinischen Erscheinungen werden jedoch die Tests auf Delta-Antigen und HDV-RNS positiv. Im Laufe der Rekonvaleszenz bilden sich die HDV-Marker (HDAg, HDV-RNS, Anti-HDV-IgM) zurück, innerhalb von ein bis zwei Jahren auch Anti-HDV-IgG.

Dagegen führt die Superinfektion von HBV-Trägern dazu, dass beide Virusinfektionen gemeinsam persistieren. Bereits in der Induktionsphase sind im Serum HDAg und HDV-RNS nachzuweisen, mit Beginn der klinischen Erscheinungen auch HDV-Antikörper (IgM und IgG). Während der akuten Phase der Superinfektion gehen die Titer von HBsAg und HBV-DNS zurück. Beim Übergang in die chronische Phase der Deltainfektion gehen Anti-HDV-Antikörper (IgG, IgM) auf permanent hohe Titer. Auch HDAg und HDV-RNS bleiben nachweisbar.

Therapie. Eine kausale Therapie der HDV-Infektion stößt weiter auf große Schwierigkeiten. Sie ist an eine erfolgreiche Therapie der chronischen Hepatitis B und das definitive Sistieren der HBSAg-Produktion gebunden. Es bleibt abzuwarten, ob neue Strategien in der Therapie der chronischen Hepatitis B (s. unten) auch der HDV-Infektion zugute kommen.

Prophylaxe. Die aktive Immunisierung gegen HBV gibt natürlich auch vor einer Erkrankung an Hepatitis D Schutz.

Hepatitis E

Erreger: Hepatitis-E-Virus (HEV), ein einsträngiges RNS-Virus ohne Hülle, dessen Verwandtschaft unbestimmt ist. Es produziert ein spezifisches Antigen, gegen das von Infizierten IgM- und IgG-Antikörper gebildet werden. In der späten Inkubationsphase ist das HEV in 50% der Fälle mittels PCR nachzuweisen.

Epidemiologie. Das Vorkommen der Hepatitis E konzentriert sich auf die Länder der Dritten Welt mit niedrigem sozioökonomischen Standard (Indien, China, Afghanistan, Borneo, Thailand, Ägypten, Tunesien, Sudan, Mexiko). In Nord- und Westeuropa beobachtete Fälle betrafen Rückkehrer aus Hepatitis-E-Endemiegebieten. Die Übertragung erfolgt meistens durch fäkal kontaminiertes Trinkwasser, das zu großen Ausbrüchen führen kann. Eine Ansteckung von Person zu Person gilt als ungewöhnlich. Die Mortalitätsrate schwankt zwischen 0,5 und 4%. Bei Schwangeren erreicht sie 20%. Die Inkubationszeit beträgt 2–12 Wochen, im Durchschnitt 40 Tage.

Pathogenese und Pathologie. Über zytotoxische Effekte des HEV ist nichts bekannt. Charakteristisch am histologischen Befund sind die Zeichen einer schweren Cholestase in den zentroazinären Zonen mit intensiver Proliferation der Gallenductuli. Die Hepatozyten weisen hydropische Degeneration und Verfettung auf. Fokale Nekrosen sind seltener zu sehen als bei der Hepatitis A. Die Periportalfelder sind durch Ansammlungen von Makrophagen, Lymphozyten und Polymorphkernigen vergrößert. In den entzündlichen Infiltraten dominieren zytotoxische CD8-T-Zellen.

Klinik. Der Anteil subklinischer Verläufe ist wegen begrenzter serologischer Tests nicht bekannt. Gewöhnlich präsentiert sich die Hepatitis E als milde, selbstlimitierende Erkrankung ohne Tendenz zur Chronizität. Im Prodromalstadium treten Fieber und Anorexie auf. Ihm folgt das ikterische Stadium mit Gelbfärbung von Haut und Skleren, dunklem Urin und hellem Stuhl. An Allgemeinsymptomen kommen Übelkeit, Erbrechen, abdominale Schmerzen, Diarrhöen, Pruritus und Splenomegalie vor. Vom seltenen Übergang in eine fulminante Hepatitis sind hauptsächlich Schwangere betroffen.

Diagnostik. Anti-HEV ist bereits zu Beginn der Erkrankung im Serum nachweisbar, im Stuhl häufig auch Hepatitis-E-RNS. In den Entwicklungsländern stehen die serologischen Tests selten zur Verfügung. Dort basiert die Diagnose auf dem Ansteckungsmodus und dem Ausschluss der Hepatitiden A, B und C.

Therapie. Beschränkt auf symptomatische Maßnahmen. Antivirale Medikamente werden nicht eingesetzt. Eine passive oder aktive Immunisierung ist bisher nicht möglich.

Hepatitis G

Erreger: Es handelt sich ein RNS-Virus, das von Patienten mit Virushepatitis kloniert wurde und zur Familie der Flaviviren gehört. Seine Homologie mit dem Hepatitis-C-Virus beträgt weniger als 25%. Da bisher keine Antikörper gegen HGV gefunden wurden, basieren alle Untersuchungen auf dem RNS-Nachweis mit der PCR.

Epidemiologie. Das HGV wird offenbar perkutan übertragen. Seine RNS ist im Serum von 1–2% aller Blutspender festzustellen. Bei i.v. Drogenabhängigen und Hämophilen beträgt die Prävalenz bis zu 20%.

Klinik. Bisher wurden wesentlich mehr gesunde Virusträger ermittelt, als Menschen, deren Lebererkrankung möglicherweise auf einer Infektion mit HGV beruht. Die Bedeutung des HGV als Krankheitserreger ist deshalb noch ungewiss.

Da bisher etwa 10% der akuten Virushepatitiden nicht typisiert werden konnten, wird die Erregersuche fortgesetzt.

Fulminantes Leberversagen

Definition. Leberversagen infolge einer akuten Leberzellnekrose mit den klinischen Zeichen einer Enzephalopathie, die sich in weniger als 2 Wochen bei vorher normaler Leber oder vorausgegangener Leberschädigung entwickeln.

Ursachen.
Hepatitis: A, B, (D), E.

Medikamente: Paracetamol (hohe Dosen), Monaminooxidase-Hemmer, halogenierte Anästhetika, Isoniazid, Valproat und die Droge Ecstasy.

Sonstiges: Autoimmune Hepathopathie, Knollenblätterpilzvergiftung, akute Schwangerschaftsfettleber, Morbus Wilson, Reye-Syndrom (postinfektiöse akute Fettleber bei Kindern <15 Jahren, vielleicht durch Aspirin begünstigt), Budd-Chiari-Syndrom (Lebervenenverschluss).

Pathologie. Multiazinäre Nekrose in einem erheblichen Teil der Leber. In der Schwangerschaft und beim Reye-Syndrom massive diffuse Leberverfettung.

Klinik. Intensiv ikterischer Patient mit kleiner Leber und den Zeichen der hepatischen Enzephalopathie: Schläfrigkeit, Konfusion und Desorientiertheit bei Grad I und II, tiefes Koma mit Krämpfen beim Grad IV. Weitere Symptome: Foetor hepaticus, Fieber, Erbrechen, Blutungen durch Gerinnungsstörungen, selten intravaskuläre Gerinnung, Hypotonie, Hypoglykämie, Hyperventilation mit respiratorischer Alkalose, finale Hypoventilation. Spastizität mit Streckhaltung der Extremitäten. In 80% der Fälle entwickelt sich durch intrakraniale Hypertension ein Hirnödem, das oft zum Tode führt.

Diagnostik.
Laborbefunde: Hyperbilirubinämie, erhöhte Transaminasen, die aber zusammen mit Albumin im Verlauf abfallen, erniedrigte hepatogene Gerinnungsfaktoren (Prothrombin, Faktor V).

Therapie. Bei den ersten Anzeichen der Enzephalopathie Verlegung in eine Spezialabteilung zur Intensivbehandlung. Bekämpfung des Hirnödems mit 20%iger Mannitolinfusion. Substitution von Glukose und fehlenden Mineralien. Gegen Gerinnungsstörungen Vitamin K i.v., gefrorenes Frischplasma, Plättchen oder Bluttransfusionen. Infektionsprophylaxe. Respiratorische und renale Insuffizienz behandeln.

> **Bei Paracetamolintoxikation wirkt N-Acetylcystein als Antidot.**

Prognose. Mit konservativer Therapie überleben 70% der Patienten mit Paracetamolvergiftung und 30–40% mit HVA- oder HVB-Hepatitis. Letzteren kann häufig noch durch eine Lebertransplantation geholfen werden (Überlebensraten 55–89%).

4.7.5 Chronische Hepatitiden

Definition. Entzündliche Lebererkrankungen, die länger als 6 Monate ohne objektivierbare Besserung fortbestehen.

Klassifizierung. Die Einteilung erfolgt nach 3 Kategorien:
1. Ätiologie
2. Grading (Ausmaß der entzündlichen Aktivität)
3. Staging (Ausmaß der Fibrose bzw. Architekturstörung).

Die Kategorien 2 und 3 sind Gegenstand der histologischen Klassifizierung, die ebenso wie die Verlaufskontrolle eine Leberbiopsie erfordert.

Ätiologie:
- chronische Hepatitis B, C, D
- Autoimmunhepatitis
- drogenassoziierte Hepatitis
- kryptogene Hepatitis.

Grading: Die Graduierung der entzündlichen Aktivität erfolgt nach dem Score von Desmet:
- **Grad 1 (minimale Hepatitis):** geringe portale Entzündungsinfiltration, keine oder minimale azinäre Parenchymzelluntergänge oder Entzündungsinfiltrate, keine Grenzzonenhepatitis
- **Grad 2 (milde/geringgradige Hepatitis):** geringe oder mäßige portale Entzündungsinfiltration, geringe fokale Grenzzonenhepatitis, einzelne parenchymatöse Einzelzellnekrosen, keine Gruppennekrosen
- **Grad 3 (mäßige/mittelgradige Hepatitis):** mäßige bis schwere portale Entzündungsinfiltration, erhebliche Grenzzonenhepatitis, zahlreiche azinäre Einzelzellnekrosen, evtl. einzelne Gruppennekrosen, keine Brücken- oder panlobuläre Nekrosen
- **Grad 4 (schwere/hochgradige Hepatitis):** schwere portale Entzündungsinfiltration und Grenzzonenhepatitis, schwere azinäre Entzündung mit Gruppennekrosen und evtl. Brücken- und panlobuläre Nekrosen.

Staging: Graduierung der Fibrose nach dem Score von Desmet:
- **Grad 0 (keine Fibrose):** keine Faservermehrung
- **Grad 1 (milde/mäßiggradige Fibrose):** portale Faservermehrung, keine Septen
- **Grad 3 (mäßige/mittelgradige Fibrose):** inkomplette oder komplette Fasersepten, erhaltene Architektur

- **Grad 3 (schwere/hochgradige Fibrose):** septenbildende Faservermehrung mit Architekturstörung, kein Anhalt für kompletten zirrhotischen Umbau
- **Grad 4 (Zirrhose):** wahrscheinlicher oder definitiver zirrhotischer Umbau.

Chronische Hepatitis B

Epidemiologie. Die bereits erwähnte Zahl von weltweit etwa 350 Millionen HBsAg-Carriern weist auf die große Verbreitung chronischer HBV-Infektionen hin. In Südostasien, Indien, China, Japan und Südafrika sind bis zu 20% der Bevölkerung HBsAg-positiv, hier meistens nach einer perinatalen Infektion. In den USA und Europa liegt die Quote der HBsAg-Carrier nur bei 1%. Jeder HBsAg-positive Carrier ist potenziell infektiös, da er das HBV nicht eliminiert hat. Er kann sich aber im inaktiven Carrierstatus befinden. Das ist der Fall, wenn das Serum bei normalen Transaminasen Antikörper gegen den Virusmarker HBeAg und nur eine sehr kleine Zahl von HBV-DNS-Kopien enthält. Das HBsAg wird dann von Hepatozyten produziert, die das S-Gen des HBV in ihr Genom integriert haben. Beim inaktiven Carrier ist die replikative Phase durch die immunologische Abwehrreaktion in die integrative Phase der Infektion übergegangen. Im Verlauf kann es aber wiederholt zu Replikationsphasen des HBV mit Hepatitisschüben kommen, die bei 10–30% der Patienten nach Jahrzehnten zur Leberzirrhose führen, mit dem Risiko von portaler Hypertension, Leberversagen und hepatozellulärem Karzinom.

Pathogenese. Die bei der Geburt erworbene HBV-Infektion führt zu einer asymptomatischen Replikationsphase des HBV mit normalen Transaminasen, die zwei bis drei Jahrzehnte dauern kann, da das Virus so lange immunologisch toleriert wird. Dann erst erfolgt ein hepatitischer Schub mit Transaminasenanstieg, Ikterus und dem dazu gehörenden histologischen Leberbefund. Bei etwa 90% der Patienten wird das Virus durch diesen immunologischen Angriff nicht vollständig eliminiert. Es resultieren entweder ein inaktiver Carrierstatus oder eine chronische Hepatitis, bei der Replikationsphasen des Virus mit immunologisch induzierten hepatitischen Schüben wechseln und eine progrediente Leberschädigung erfolgt. Hingegen ist bei der Infektion im Kindes- und Erwachsenenalter nur in etwa 5% der Fälle mit einem Fortbestehen der Infektion zu rechnen.

Verlauf: Eine nicht ausheilende Hepatitis B führt bei Erwachsenen zur HBeAg-positiven Hepatitis. In den Fällen von mutantem HBV ohne Sekretion von HBeAg ist im Serum HBV-DNA mit >100.000 Kopien/ml nachzuweisen. Die chronische Hepatitis B kann bei entzündlicher und replikativer Aktivität zur Verminderung der Lebensqualität, zur Zirrhose, zur Zirrhose-Dekompensation, zum hepatozellulären Karzinom, zu extrahepatischen Komplikationen (u.a. Glomerulonephritis, Periarteriitis nodosa, Arthralgien) und zum Tod führen. HBsAg-Träger haben eine gute Prognose, die allenfalls durch ein erhöhtes Risiko für ein Leberzellkarzinom (HCC) eingeschränkt ist. Nach dem Verlauf lassen sich **3 Patientengruppen** unterscheiden:

- **Gruppe 1:** HBeAg- und HBV-DNS-positiv (10^7–10^8 Kopien/ml), nachweisbare entzündliche Aktivität: spontane Remission von 2–15%/Jahr, entzündliche/fibrotische Veränderungen leicht (24–42%) bis ausgeprägt (44–63%), Zirrhose in 24%. Zirrhosehäufigkeit abhängig von Fibrosegrad in 5 Jahren 0–17%, kumulative HCC-Häufigkeit 9%/5 Jahre.
- **Gruppe 2:** HBeAg-negativ und HBV-DNS-positiv (10^6–10^7 Kopien/ml), meist nachweisbare entzündliche Aktivität: Prä-Core-Mutation (nicht bei Genotyp A; kommt im Mittelmeerraum vor), Entzündung/Fibrose leicht (<30%) bzw. mäßig bis schwer (>50%), Zirrhose bei 29–38%, Zirrhosehäufigkeit 8–20%/5 Jahre, HCC-Risiko wie bei den HBeAg-positiven Patienten.
- **Gruppe 3:** HBsAg-Träger, HBeAG-negativ, HBV-DNS-negativ oder niedrig positiv ($<10^3$ Kopien/ml, meist $<10^2$), meist keine wesentlich entzündliche Aktivität (normale GPT, minimale histologische Veränderungen): Infektion meist perinatal oder in früher Kindheit, Verlauf meist gutartig, Spontanverlust des HBsAg (0,05–2%/Jahr), keine leberassoziierte Mortalität, HCC-Inzidenz 0,1/100 Patientenjahre. Eine Reaktivierung mit Re-Serokonversion zu HBeAg kann in 20% erfolgen (unter Immunsuppression bis zu 78%) mit Letalität bis 37%.

Klinik. Der inaktive Carrierstatus ist asymptomatisch. Bei florider chronischer Hepatitis, die sich an ein akutes Stadium anschließen kann, wird über Schwäche, Müdigkeit und Unwohlsein geklagt. Die meisten Patienten kommen nach schleichendem Krankheitsbeginn mit unspezifischen Allgemeinbeschwerden zum Arzt und fallen dann mit Leberschwellung, erhöhten Transaminasen, bisweilen auch mit leichtem Ikterus auf.

Diagnostik. Über den Aktivitätsgrad der Hepatitis geben die Laborwerte (Transaminasen, Serumbilirubin) und die Leberbiopsie Aufschluss. Über die Replikationsrate des HBV informiert am genauesten die quantitative Bestimmung der DNS-Kopien im Serum mittels sensitiver PCR. Eine aktive Replikation zeigt auch das Vorhandensein von HBeAg im Serum an. Bisweilen treten aber Mutanten des HBV auf, die kein HBeAg bilden (Prä-Core-Mutation). In Zweifelsfällen kann deshalb auf Bestimmung der HBV-DNS nicht verzichtet werden.

Therapie.

Ziele: Anhaltende Suppression der Virusreplikation, verzögern oder beenden der progredienten Leberschädigung und der Entwicklung hepatischer Komplikationen, vor allem eines hepatozellulären Karzinoms. Eine komplette Eradikation des HBV ist problematisch, weil sich das Virus in das Genom des Wirts integriert. Kleine Mengen an replikativem HBV wurden auch bei Patienten mit Langzeitremissionen nachgewiesen.

Indikation: Konstellation HBeAg-positiv, HBV-DNS-positiv ($>10^5$ Kopien/ml) oder HBeAg-negativ, HBV-DNS-positiv (10^5–

10^6 Kopien/ml), Patienten mit deutlicher oder fortschreitender Fibrose, Patienten mit Zirrhose/dekompensierter Zirrhose.

Keine Indikation: HBsAg-Träger, HBeAg-negativ, HBV-DNS-negativ oder schwach positiv (<10^5 Kopien/ml), normale oder minimal erhöhte GPT, minimale histologische Veränderungen.

Antivirale Mittel

- **Interferon-alpha (INF-α):** Natürliches antivirales Protein, das von virusinfizierten Zellen gebildet wird und in rekombinanter Form verfügbar ist. **Nebenwirkungen:** grippale Symptome, Knochenmarkdepression, Alopezie, Diarrhöen, Autoimmunthyreoiditis. Behandlungsdauer 4–12 Monate. Dosis: 5 Mill. E/Tag oder 10 Mill. 3-mal/Woche s.c. oder i.m.
- **Lamivudin:** Ein Nukleosid-Analogon, das die Virusreplikation durch Blockierung der HBV-Polymerase/reverse Transkriptase hemmt. Behandlungsdauer >1 Jahr oder unbegrenzt. Dosis: 100 mg/Tag per os.
- **Adefovir:** Ein kompetitiver Inhibitor der DNA-Polymerase/reverse Transkriptase des HBV. Behandlungsdauer meistens >1 Jahr. Dosis: 1×10 mg Afovirdipivoxil/Tag.

Spezielle therapeutische Empfehlungen (nach D.T.Y. Lau und F.E. Membreno 2004)

- **Konstellation HBeAg-positiv, HBV-DNS >105 Kopien/ml, GPT <2 × normal:** Bei moderater Entzündung in der Leberbiopsie Behandlung mit Lamivudin oder Adefovir. Bei wenig erhöhten Transaminasen wirkt INF-α begrenzt. Bei keiner oder milder Fibrose unter laufender Überwachung abwarten.
- **Konstellation HBeAG-positiv, HBV-DNS >105 Kopien/ml, GPT >2 × normal:** Behandlung mit INF-α, Lamivudin oder Adefovir. Bei Kontraindikation gegen INF-α ist Lamivudin vorzuziehen.
- **Konstellation HBeAg-negativ, HBV-DNS >105 Kopien/ml, GPT >2 × normal:** Behandlung mit INF-α, alternativ mit Lamivudin oder Adefovir, Dauer >1 Jahr.
- **Konstellation HBsAg-positiv, HBeAg-negativ, HBV-DNS-negativ, GPT <2 × normal:** Bei normaler GPT wahrscheinlich inaktiver Carrier. Keine Therapie, aber Überwachung. Bei intermittierender oder leichter GPT-Erhöhung Leberbiopsie. Ergeben sich moderate Entzündungszeichen und Fibrose, Behandlung mit Lamivudin oder Adefovir. Bei normaler Biopsie abwarten.
- **Konstellation HBeAg +/–, HBV-DNS >10^5 Kopien/ml und Zirrhose: kompensiert:** INF-α (streng überwacht), Lamivudin oder Adefovir; dekompensiert (normale Nierenfunktion): Lamivudin oder Adefovir, Kandidat für Lebertransplantation.
- **Konstellation HBeAg +/–, HBV-DNS-negativ und Zirrhose:** kompensiert: Beobachtung, dekompensiert: Lebertransplantation.

Chronische Hepatitis D

Epidemiologie. Über die Verbreitung des HDV wurde bei der akuten Hepatitis D informiert, die ebenso selten wie die akute Hepatitis B in eine chronische Hepatitis übergeht.

Klinik. Durch die Superinfektion eines HBsAg-Carriers mit HDV, die in weniger als 5% der Fälle vorkommt, resultiert eine schwere Verlaufsform der chronischen Hepatitis mit häufigem Übergang in die Leberzirrhose.

Diagnostik. Klinisch ist bei schweren Verlaufsformen der Hepatitis B an eine Superinfektion mit HDV zu denken. Der Nachweis gelingt durch das Auftreten von Anti-HDAg und HDV-RNS im Serum neben den Markern der HBV-Infektion.

Therapie. Hochdosierte Behandlung mit INF-α (9 Mill. Einheiten 3-mal wöchentlich für 12 Monate) senkte die HDV-Replikation bei 50% der Patienten deutlich, doch kam es nach Absetzen des Mittels regelmäßig zum Rezidiv. Lamivudin erwies sich als unwirksam. Im Endstadium der chronischen Hepatitis kommt eine Lebertransplantation in Betracht. Wenn im Transplantat die Hepatitis D zurückkehrt, ohne dass wegen der Immunsuppression HBV produziert wird, hält sich die Leberschädigung in Grenzen.

Chronische Hepatitis C

Epidemiologie. Weltweit sind annähernd 170–200 Millionen Menschen an chronischer Hepatitis C erkrankt. In den USA ist die chronische Hepatitis C die häufigste Ursache für Lebererkrankungen im Endstadium, hepatozelluläres Karzinom und die Indikation für die meisten Lebertransplantationen. Dort kommt es jährlich zu 10.000 HCV-abhängigen Todesfällen. Die höchste Prävalenz an chronischer Hepatitis C wird bei Personen im Alter zwischen 30 und 49 Jahren beobachtet.

Verlauf: Nach der akuten HCV-Infektion ist in 85–90% der Fälle mit der Entwicklung einer chronischen Hepatitis C zu rechnen. Der Beginn ist oft nicht zu datieren, da das akute Stadium der HCV-Infektion und die ersten Jahre danach häufig asymptomatisch bleiben. Wegen der langsamen Progredienz kommt es erst nach 20–30 Jahren zu schwerwiegenden Komplikationen. Man hat die chronische Hepatitis C deshalb als »Krankheit von Dekaden« bezeichnet. Trotz des relativ »gutartigen« Verlaufes bedeutet sie eine große Gefährdung. Die Progredienz ist im höheren Alter, beim männlichen Geschlecht, bei Co-Infektion mit HIV und bei starkem Alkoholkonsum beschleunigt.

Klinik. Die meisten Patienten sind asymptomatisch und fallen erst bei routinemäßiger Laboruntersuchung durch mäßig erhöhte Transaminasen auf, oder sie werden bei der Voruntersuchung für Blutspender erfasst. An eine akute Hepatitis besteht gewöhnlich keine Erinnerung. Stets ist nach möglicher parenteraler HCV-Exposition zu fragen (Drogenkonsum, Transfusionen), um den für die Prognose wichtigen Infektionszeitpunkt festzustellen. In

fortgeschrittenen Fällen wird hauptsächlich über Schwäche und Müdigkeit geklagt. Zum Ikterus kommt es selten, manchmal zu extrahepatischen Komplikationen (Porphyria tarda, essenzielle gemischte Kryoglobulinämie, Sjögren-Syndrom).

Diagnostik. Immunserologisch (EIA) mit hoher Spezifität und Sensitivität (98–99%). Es kommen aber falsch positive Tests vor. Ein positiver Befund ist deshalb mit dem HCV-RNS-Assay abzusichern. Vor einer Therapie sollte für die Erfolgskontrolle eine quantitative Bestimmung der HCV-RNS (mittels PCR) erfolgen. Zu ermitteln ist auch der für die Dosierung wichtige Genotyp des HCV (Typen 1a und 1b schwerer, Typen 2 und 3 leichter therapierbar).

Ergänzende Untersuchungen: Bilirubin, Transaminasen. Die Höhe der GPT und der HCV-RNS korreliert nicht mit dem Schweregrad und der Progredienz der chronischen Hepatitis C. Bei gesicherter Diagnose ist daher eine Leberbiopsie erforderlich, die bei normaler GPT nicht selten fortgeschrittene Veränderungen aufdeckt.

Therapie.

Ziel: Eradikation des HCV bzw. Erzielung eines anhaltend negativen HCV-RNS-Assay.

Indikation: Eindeutig bei Patienten mit positivem HCV-RNS-Test, erhöhter GPT und einem Biopsiebefund mit nekroinflammatorischen und fibrotischen Veränderungen. Darunter auch bei Patienten mit kontrollierter Depression, bei Methadon-Konsumenten und bei Patienten, die erst seit kurzem alkoholabstinent sind. Bei Patienten mit normaler GPT wird individuell über eine Therapie entschieden. Sie haben mit der Kombination Interferon und Ribovirin gute Chancen auf einen anhaltenden Behandlungserfolg.

Medikamente:

- Für **HCV-Genotyp 1:** 48 Wochen einmal wöchentlich 180 µg Peginterferon-alpha-2a (oder Peginterferon-alpha-2b 1,5 µg/kg) subkutan und täglich 1000–1200 mg Ribavirin per os.
- Für **HCV-Genotypen 2,3:** Gleiche Medikation über einen Zeitraum von 24 Wochen.

Nach 12 Wochen sollte die HCV-RNS im Serum mindestens um den Faktor 100 (2 log-Stufen) zurückgegangen sein. Andernfalls ist der Patient als Nonresponder einzustufen und die Therapie zu beenden. Erfolgsquote (HCV-RNS-negativ) am Ende der Behandlung 50–60%. Abbruchquote 20–30%. Patienten mit einem Rezidiv nach einer effektiven INF-Monotherapie sollten mit obiger Kombination erneut behandelt werden. Für Rezidive nach Kombinationstherapie gibt es keine Empfehlungen.

Nebenwirkungen: Reversible Hämolyse mit Hb-Abfall um 2–3 g/dl, auch Lymphopenie und Thrombopenie (deshalb regelmäßige Blutbildkontrollen). Neuropsychiatrische Syndrome (Depression, Stimmungsschwankungen, Angstzustände, kognitive Störungen), Hautausschläge, Alopezie, Retinopathie, Schlafstörungen, gastrointestinale Störungen.

Autoimmunhepatitis

Definition. Die Autoimmunhepatitis ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Leber unbekannter Ätiologie. Da sie häufig mit extrahepatischen klinischen Manifestationen der Autoimmunität assoziiert ist und mit der Produktion diverser Autoantikörper einhergeht, liegt die Annahme einer autoimmunologischen Pathogenese sehr nahe. Ein weiteres Argument dafür ist das Ansprechen auf Glukokortikoide und immunsuppressive Substanzen (Azathioprin), die bei viralen Hepatitiden schädlich sind.

Epidemiologie. Die Prävalenz der Autoimmunhepatitis ist nicht genau bekannt. Die Inzidenz wird mit 0,2–1/100.000 Einwohner angegeben. Man rechnet mit einem Anteil von 10–20% unter den chronischen Leberkrankheiten.

Immunpathogenese. Wie bei den meisten Autoimmunkrankheiten ist mit den Zusammentreffen von genetischer Disposition und exogenen Faktoren zu rechnen. Die genetische Komponente manifestiert sich bei 60% der meist weiblichen Patienten in der Assoziation mit den HLA-Loci HLADRB3*0101 und HLADRB*0401. Die exogenen Kausalfaktoren sind weitgehend unbekannt. Eine typische, allerdings reversible »lupoide Hepatitis« wurde früher durch das Abführmittel Oxiphenisatin beobachtet.

Die Leber ist mit CD8+-T-Zellen infiltriert, von denen die Hepatozyten angegriffen und zerstört werden. Auch Plasmazellen sind vorhanden. Offenbar reagieren die zytotoxischen CD8+-T-Zellen mit Peptiden, die mit MHC-Molekülen an die Hepatozytenoberfläche exprimiert werden. Das Auftreten von Autoantikörpern u.a. gegen Zellkerne (ANA), glatte Muskelfasern (SMA), lösliches Leberprotein (SLA) und Mikrosomen in Leber und Nieren (LMK) zeigen, dass es sich in vielen Fällen um eine systemische Autoimmunreaktion handelt.

Klinik. Zu beobachten sind zwei Manifestationsalter mit Unterschieden im klinischen Bild. Bei Frauen in der dritten Lebensdekade, wie bei Kindern beginnt die Krankheit akut mit ikterischer Hepatitis, Splenomegalie, Fieber und extrahepatischen Autoimmunprozessen (Pleuritis, Lungeninfiltrationen, Glomerulonephritis, Polyarthritis). Die andere Variante tritt vorwiegend in der Peri- und Postmenopause auf und beginnt schleichend mit Schwäche, Leberschwellung und erhöhten Transaminasen.

Diagnostik. Auszuschließen sind die bekannten viralen Hepatitiden, Morbus Wilson, α_1-Antitrypsinmangel, Leberschäden durch Medikamente oder Toxine und eine alkoholische Hepatitis. Das Serum weist unterschiedliche Muster von Autoantikörpern auf, die zur Unterscheidung von 3 Typen geführt haben:

- Typ I: ANA, Anti-Aktin
- Typ II: Anti LKM-1, Anti-Zytochrom p4502D6.
- Typ III: SLA (SMA), kein ANA und LKM-1.

Fast immer besteht eine Hypergammaglobulinämie (IgG). Im akuten Stadium können LE-Zellen gefunden werden. Vor einigen Jahren hat die Internationale Autoimmunhepatitisgruppe eine große Zahl von diagnostischen Kriterien zusammengestellt, dazu eine Punktskala zur Gewichtung der einzelnen Kriterien entwickelt. Daraus lässt sich ein Score ermitteln, der für oder gegen die Diagnose zu interpretieren ist. Man wird aber auch ohne ein solches Verfahren auskommen. Mitentscheidend ist das Ansprechen auf Glukokortikoide.

Zum diagnostischen Programm gehört neben Laborchemie und Blutbild eine Leberbiopsie zu Klärung des Schweregrades der histologischen Veränderungen.

Verlauf: Es handelt sich um eine chronische nekrotisierende Entzündung der Leber mit Fibrosierung und der Tendenz zum Übergang in eine Zirrhose, auf deren Boden auch ein HCC entstehen kann. In voll ausgeprägten schweren Fällen ist ohne Therapie innerhalb von 6 Monaten mit einer Mortalität von 40% zu rechnen. Vor Einführung der Glukokortikoidtherapie betrug die 5-Jahresüberlebensrate nur 50%. Jetzt ist sie auf durchschnittlich 70–80% gestiegen. Von den Patienten mit sehr schwerem Verlauf überleben nach 10 Jahren nur 10%. Im Endstadium der Erkrankung kommt eine Lebertransplantation in Betracht. Im Transplantat kann unter immunsuppressiver Therapie ein Rezidiv weitgehend verhindert werden.

Therapie. Die Standardmedikamente sind Prednison und Azathioprin. Ersteres ist unverzichtbar, letzteres verstärkt den immunsuppressiven Effekt und dient als »Cortisonsparer« . Kontraindiziert ist Azathioprin in der Schwangerschaft.

Initialbehandlung und im akuten Schub: Es gibt 2 gleichwertige Programme, die in ◘ Tab. 4.12 dargestellt sind.

Remission: Die klinische und laborchemische Remission (Normalisierung der Transaminasen) tritt bei 65% der Patienten schon innerhalb von 6 Monaten ein, die histologische, durch Leberbiopsie zu bestätigende, aber viel später (bei 95% nach 2 Jahren).

Langzeitbehandlung: Zur Verhütung von Rezidiven (bei vorzeitigem Therapieabbruch in 80–90% der Fälle) muss die Behandlung mit der Erhaltungsdosis für 2–4 Jahre fortgesetzt werden, nicht selten während 5 und mehr Jahren. Bei Rezidiven ist das Therapieschema zu wiederholen. Osteoporoseprophylaxe mit Calcium und Vitamin D, nötigenfalls mit Biphosphonaten (▶ Kap. 8).

Therapieversager: Etwa 13% der Patienten sprechen auf die Kombinationsbehandlung nicht an. Die Mehrzahl von ihnen verschlechtert sich sogar. Das gibt Anlass, die Diagnose zu überprüfen. Der Ersatz von Azathioprin durch Ciclosporin, Tacrolimus oder Mycophenolat hat noch nicht überzeugt. Letzter Ausweg bleibt in fortgeschrittenen Fällen die Lebertransplantation.

4.7.6 Toxische Leberkrankheiten

Substanzklassen

In den letzten Jahrzehnten wurden über 600 chemische Substanzen und Arzneimittel als potenziell leberschädigend erkannt. Viele wurden eliminiert, doch gibt es unter den Arzneimitteln immer noch zahlreiche in deren Prospekt auf mögliche Leberschäden hingewiesen wird. Es sind 3 Kategorien von Hepatotoxinen zu unterscheiden, die in ◘ Tab. 4.13 dargestellt sind.

Toxinbildung durch Biotransformation

Chemische Substanzen erfahren in der Leber eine Transformation, deren 1. Phase unter Einwirkung von Cytochrom P-450 oxidativ ist und aktive Metaboliten liefert, die potenziell hepatotoxisch sind. In der 2. Phase werden die Metaboliten in nichttoxische, stärker hydrophile Produkte übergeführt, hauptsächlich durch Konjugation mit Glutathion, Glucuronsäure oder Sulfat. Die konjugierten Metaboliten werden dann über die Nieren oder mit der Galle ausgeschieden. In der Phase 1 können besonders

◘ **Tabelle 4.12.** Behandlung der Autoimmunhepatitis im akuten Schub

Zeitraum	1. Programm	2. Programm
1. Woche	60 mg Prednison/Tag (morgens in einer oralen Dosis)	30 mg Prednison/Tag 50 mg Azathioprin/Tag
2. Woche	40 mg Prednison/Tag	20 mg Prednison/Tag 50 mg Azathioprin/Tag
3. Woche	30 mg Prednison/Tag	15 mg Prednison/Tag 50 mg/Azathioprin/Tag
4. Woche	20 mg Prednison/Tag als Erhaltungsdosis bei Remission Azathioprin zugeben (von 50 auf 100 mg/Tag steigern) Prednison in kleinen Schritten auf 10–8 mg/Tag reduzieren	Erhaltungsdosis Prednison bis 10 mg/Tag Azathioprin 50–100 mg/Tag

Tabelle 4.13. Hepatotoxine

Kategorie	Art	Beispiele
Arzneimittel (Beispiele)	**Anästhetika**	Enfluran, Halothan
	Psychopharmaka	Hydrazide, Chlorpromazin, Trazodon, Diazepam
	Antikonvulsiva	Phenytoin, Valproinsäure
	Analgetika, Antiphlogistika, Gichtmittel	Acetaminophen, Salizylate, Diclofenac, Goldsalze, Allopurinol
	Hormone und Hemmstoffe	Anabolika, orale Kontrazeptiva, Thyreostatika, orale Antidiabetika
	Antiarrhythmika	Chinidin, Amiodaron, Propafenon, Chlortalidon
	Antihypertonika	Methyldopa, Diltiazem, Verapamil, Captopril
	Antibiotika	Tuberkulostatika, Sulfonamide, Makrolide, semisynthetische Penicilline, Cephalosporine, Antimykotika
	antivirale Mittel	Zidovudin, Didanosin, Stavudin, Acyclovir, Lamivudin, Ribavirin
	Zytostatika	Cisplatin, Cyclophosphamid, Etoposid, Fluorouracil, Vincristin, Tamoxifen
Nahrungstoxine	**Pilzgifte**	Knollenblätterpilz (Amatoxine, Phallotoxine)
	Pyrrolizidin-Alkaloide	In Krotalaria-, Senecio- und Heliotropagewächsen (Südostasien, Zentralasien, Südafrika) verbreitet. Konsumiert in Buschtees, kontaminiertem Brot und Getreide
	Aflatoxine	Stoffwechselprodukt von Aspergillus flavus (in verschimmelten Speisen)
	Alkohol	abhängig von der Menge
Industriechemikalien	**Tetrachlorkohlenstoff sowie** andere halogenierte Kohlenwasserstoffe	Exposition in der Farben-, Lack- und Gummiindustrie
	Dinitrophenol und andere Nitroverbindungen und Amine aromatischer Kohlenwasserstoffe	Verwendung zur Holzimprägnierung und in der Farbenproduktion
	Vinylchlorid	Exposition bei der Kunstfaserherstellung
	anorganische Gifte	gelber Phosphor, Arsen, Kupfer, Blei

toxische Metaboliten entstehen, die sofort Schäden setzen, z.B. CCl_3 aus CCl_4. Toxische Effekte resultieren aber auch, wenn die Konjugationsreaktionen durch große Mengen an Metaboliten überfordert werden oder durch unterschiedliche Einflüsse geschwächt sind. So wirken vom Paracetamol erst sehr hohe Dosen leberschädigend, weil dann das Glutathion nicht ausreicht, um den toxischen Metaboliten NAPQI zu binden.

Disposition

Man unterscheidet obligate Hepatotoxine, die dosisabhängig immer toxisch wirken und fakultative Toxine, die nur bei individueller Disposition toxisch wirken (Isoniazid, Halothan u.a.). Die individuelle Überempfindlichkeit nennt man **Idiosynkrasie.** Sie kann metabolisch bedingt sein, z.B. durch Isoenzyme, oder durch immunologische Sensibilisierung mit nachfolgender Immunreaktion. Letzteres geschieht, wenn Substanzen oder Metaboliten als Hapten wirken und Neoantigene erzeugen.

Wirkungsmechanismen und Angriffspunkte der Hepatotoxine

Direkte zytotoxische Wirkung: Globalschädigung, die sich auf Membranen, subzelluläre Strukturen und Zytoplasma erstreckt → Nekrose, Fettinfiltration.

Indirekte zytotoxische Wirkung: Hemmung spezifischer Stoffwechselprozesse → Steatose oder Nekrose.

Indirekte cholestatische Wirkung: Hemmung der Gallensekretion → Cholestase mit und ohne Ikterus.

Immunmechanismen: Immunreaktionen durch Antikörper oder Immunzellen gegen Hepatozyten → Nekrose oder Cholestase. Vorausgehen muss eine mehrwöchige Sensibilisierung.

Klinik.

Akute toxische Lebererkrankungen

Unkomplizierte Cholestase: Induziert durch C-17-alkylierte anabol-androgene Steroide und Ovulationshemmer. Bei disponierten Individuen dosisabhängiger Übergang von der anikterischen zur ikterischen Form. **Symptome:** Hautjucken, danach

Ikterus mit Inappetenz und Oberbauchbeschwerden. Im Serum AP und und Gallensäuren erhöht, Transaminasen kaum. Rückbildung nach Absetzen der Mittel.

Cholestatische Hepatitis: Induziert durch Tuberkulostatika, Phenothiazide, Thyreostatika u.a. Keine Dosisabhängigkeit. Prodromalstadium mit Fieber, Übelkeit, Leibschmerz, auch Arthralgien. Ikterus nicht obligatorisch. Cholestaseenzyme und Transaminasen sind erhöht. Ausheilung nach Absetzen der Mittel.

Akute nekrotisierende Hepatitis: Induziert durch Isoniazid, CCl_4, Paracetamolüberdosis, Methyldopa und Halothan. Das klinische Bild entspricht dem der akuten Virushepatitis, nicht selten fulminante Verlaufsform. Bei Knollenblätterpilzvergiftung fulminante, meist tödliche Hepatitis, der eine choleraähnliche Diarrhö mit Leibschmerzen vorausgeht.

Akute Fettleber: Kommt bei Tetracyclinüberdosierung (intravenös) und im letzten Trimenon der Schwangerschaft (durch Tetracyclin und Pyelonephritis begünstigt) vor. Schweres Krankheitsbild mit progredienter Leberinsuffizienz, die meistens zum Tode führt. **Histologie:** Diffuse feintropfige Verfettung, keine Nekrosen.

Chronische toxische Lebererkrankungen

Die gleichen Substanzen, die akute Schäden hervorrufen, können in manchen Fällen, insbesondere bei permanenter oder intermittierender Exposition, progrediente chronische Schäden verursachen.

Chronische Hepatitis: Induziert durch Methyldopa, Nitrofurantoin, und Sulfonamide. **Histologie:** nekrotisierende Entzündung. Klinische Zeichen der akuten hepatozellulären Schädigung oder latenter Verlauf bis zu den Manifestationen der Leberzirrhose. Stillstand des Prozesses bzw. Remission nach Absetzen des Medikamentes.

Fettleber: Induziert durch Glukokortikoide, Methotrexat u.a. **Histologie:** großtropfige Steatose. Lebervergrößerung, geringe klinische Erscheinungen.

Vaskuläre Läsionen:

- Budd-Chiari-Syndrom (Lebervenenthrombose) unter oralen Kontrazeptiva.
- Venookklusive Lebererkrankung mit Verschluss der zentralen Lebervenüle (durch Pyrrolizidin-Alkoide im Fernen Osten, manchmal epidemisch auftretend).
- Peliosis hepatis (blutgefüllte Lakunen durch Erweiterung der Sinusoide) durch orale Androgene und Anabolika. Klinisch Oberbauchbeschwerden und intraperitoneale Blutungen.

Leberzirrhose: Makronodulärer Typ (Isoniazid, Methyldopa) oder mikronodulärer Typ (Methotrexat).

Nichtzirrhotische portale Hypertension: Vinylchloridkrankheit mit hepatoportaler Sklerosierung und Milztumor. Bei Vitamin-A-Intoxikation mit zentrilobulärer Fibrose.

Leberadenome: Induziert durch Ovulationshemmer. Pathogenese unklar.

Leberkarzinome: Entstehung auf dem Boden chronischer nekrotisierender Hepatitis.

Angiosarkome: Komplikation der Vinylchloridkrankheit, selten durch Arsen (Winzer).

Diagnostik. In vielen Fällen sind vor allem Arzneimittelschäden der Leber klinisch asymptomatisch. Nicht selten fallen sie durch unerwartet hohe Transaminasen oder Cholestaseenzyme auf. Es müssen dann alle vom Patienten eingenommenen Medikamente unter Verdacht gestellt und für wenige Wochen nach Möglichkeit komplett abgesetzt werden. Manchmal ist eine Revision der Hausapotheke angezeigt. Unerlässlich ist der Ausschluss anderer in Betracht kommender Krankheitsursachen. Auf allergische Reaktionen weisen Fieber, Hautausschläge, Eosinophilie und die vorausgegangene Sensibilisierung hin.

Therapie. Gute Regenerationschancen nach Absetzen bzw. Ausschaltung der toxischen Substanz. Bei Paracetamol-Hepatitis Infusionen mit Glukose-Acetylcystein-Lösungen. Bei Knollenblätterpilzvergiftung Thioctsäure und Penicillin (i.v.). Kortikoide nur bei allergischen Reaktionen.

4.7.7 Alkoholische Leberkrankheiten

Pathogenese. Direkte toxische Wirkungen hat der Alkohol hauptsächlich auf das Zentralnervensystem. Sie sind depressorischer Natur und exzitatorisch nur dadurch, dass inhibitorische Neurone supprimiert werden. Für den Stoffwechsel ist Alkohol ein Nahrungsmittel mit relativ hohem Energiegehalt (7,1 kcal/g), das zu 98% in der Leber oxidativ abgebaut wird. Kleine Mengen werden mit der Atemluft und durch die Nieren ausgeschieden. Wenn Alkoholiker ihren Kalorienbedarf bis zur Hälfte mit Alkohol decken, werden normale Nahrungsbestandteile zurückgedrängt. Das kann zu einem für diverse Organe schädlichen Mangel an Folsäure, Thiamin und anderen Vitaminen führen. Leberschäden entstehen durch chronischen übermäßigen Alkoholkonsum, wobei die toxischen Effekte der gesteigerten Alkoholoxidation die entscheidende Rolle spielen.

In der Leberzelle wird der Hauptanteil des Alkohols durch die zytosolische NAD^+-abhängige Alkoholdehydrogenase zu Acetaldehyd oxidiert und dieser anschließend durch eine mitochondrale Aldehyddehydrogenase zu Essigsäure abgebaut. Bei beiden Reaktionen wird NADH gebildet, das im Überschuss produziert, metabolische Störungen verursacht:

- **Hemmung der Fettsäureoxidation** mit Neutralfettablagerung in der Leberzelle und Hyperlipämie durch gesteigerte Sekretion aller Lipoproteinklassen einschließlich HDL.
- **Hyperlaktatämie mit Azidose,** die über eine Hemmung der renalen Harnsäureausscheidung zur Hyperurikämie führt.
- **Hemmung der Glukoneogenese** mit Tendenz zur Hypoglykämie.

Hinzu kommen **toxische Effekte des Acetaldehyds:**
- Reduzierung der O_2-Utilisation der Mitochondrien
- Abnahme des Glutathiongehalts der Zelle mit Begünstigung der Lipid-Peroxidation
- Hemmung der Proteinsekretion durch Reaktion mit dem Tubulin der Mikrotubuli.

Die Ansammlung von Fett, Proteinen und Wasser lässt die Hepatozyten ballonartig anschwellen. Außerdem stimulieren Acetaldehyd-Protein-Addukte die Kollagenbildung.

Das Enzym Alkoholdehydrogenase ist auch in der Magenschleimhaut enthalten und baut einen kleinen Teil der aufgenommenen Alkoholmenge ab. Aspirin und Cimetidin hemmen das Enzym. Unter diesen Medikamenten kann deshalb der Blutalkoholspiegel auf höhere Werte ansteigen.

Ein zweiter Weg des Alkoholabbaus, der bei chronischem Alkoholkonsum zunehmend beschritten wird, ist die Oxidation durch das mikrosomale Enzym Cytochrom-P-450-2E1. Sie erfolgt ebenfalls über Acetaldehyd zur Essigsäure und verbessert die metabolische Alkoholtoleranz der Alkoholiker. Dieses oxidierende System wird durch Alkohol zu höherer Aktivität induziert. Da es auch zahlreiche exogene Substanzen und Medikamente abbaut, ist deren Metabolisierung bei chronischen Alkoholkonsumenten beschleunigt und der Anfall toxischer Zwischenprodukte erhöht. Als Konsequenz daraus ergibt sich, dass die Verträglichkeit für Paracetamol und Narkosemittel (Enfluran, Methoxyfluran) abnimmt. Im Gegensatz dazu werden exogene Substrate des Cytochrom-P-450-2E1 bei kurzzeitigem Alkoholkonsum verzögert abgebaut, weil sie mit dem Alkohol um das Enzym konkurrieren müssen. Das führt bei gleichzeitiger Einnahme mit Alkohol, z.B. bei Tranquilizern und Barbituraten zu manchmal bedenklich erhöhten Blutspiegeln.

Die zu Leberschäden führende Alkoholmenge ist von Individuum zu Individuum unterschiedlich. So erkranken nur etwa 20% der chronischen Trinker an alkoholischer Leberzirrhose. Diese Variabilität scheint überwiegend genetisch determiniert zu sein. Frauen tolerieren Alkohol schlechter als Männer, wahrscheinlich durch Einflüsse der Sexualhormone auf verschiedene Leberfunktionen. Bei ihnen ist auch die Aktivität der Alkoholdehydrogenase in der Magenschleimhaut niedriger. Bei Männern führt ein chronischer täglicher Alkoholkonsum von 40–60 g zu einem signifikanten Anstieg der Zirrhose-Inzidenz, bei Frauen schon eine Tagesmenge von 20 g. Als unbedenklich gilt für Männer ein Tageskonsum von 2-mal 14 g Alkohol (345 ml Bier oder 148 ml Wein), für Frauen sind es 1-mal 14 g. Im Alter nehmen vor allem die psychotropen Effekte des Alkohols zu.

Alkoholische Fettleber

Die alkoholische Fettleber ist die früheste morphologische Manifestation der alkoholischen Leberschädigung mit großtropfiger (makrovesikulärer) Neutralfettablagerung in den Hepatozyten. Große Fetttropfen können den Kern an den Rand der Zelle drängen. Bei erheblichem Alkoholkonsum entwickelt sich eine Steatose schon innerhalb weniger Wochen. Es handelt sich aber nicht um eine alkoholspezifische Veränderung. Die großtropfige nichtalkoholische Fettleber (Abb. 4.43) kommt bei Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2, metabolischem Syndrom, Fettsucht und Hypertriglyzeridämie vor. Sie kann über Fettleberhepatits und Fibrose auch zur Leberzirrhose führen.

Klinik. Die meisten Patienten sind asymptomatisch. Bei schneller Ausbildung der Steatose kann Druckgefühl im rechten Oberbauch auftreten. Die Leber ist tastbar vergrößert mit glatter Oberfläche. Von den Leberfermenten können die ãGT und die alkalische Phosphatase erhöht sein. Häufig besteht eine Hypertriglyzeridämie mit erhöhtem Gesamtcholesterin. Die Fettinfiltration lässt sich sonographisch (Echogenitätsvermehrung im Vergleich zur Echogenität des Nierenparenchyms) nachweisen. CT und MRT sind dazu meist entbehrlich. Beginnende entzündliche oder fibrotische Läsionen lassen sich durch die Leberblindpunktion ausschließen.

Therapie. Unter Alkoholabstinenz bildet sich die Steatose innerhalb weniger Monate vollständig zurück. Andere Maßnahmen

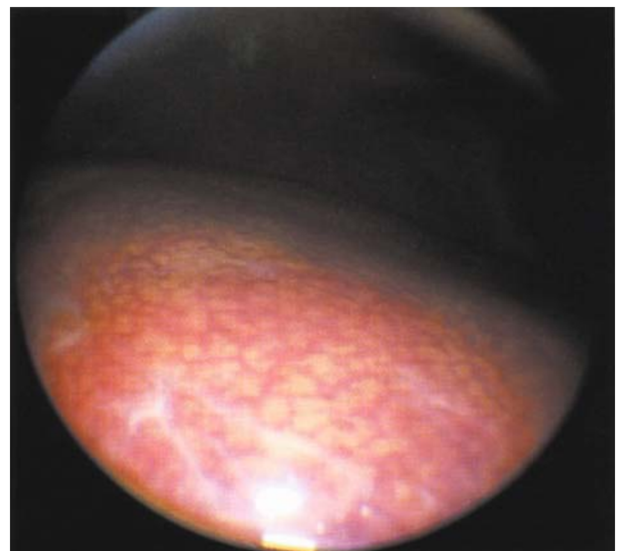


Abb. 4.43. Minilaparoskopisches Bild einer nichtalkoholischen Fettleber (aus Internist 46; 2005: 1326)

helfen nicht. Zusätzlich empfehlenswert ist eine eiweiß- und vitaminreiche Kost.

Alkoholische Hepatitis (Fettleberhepatitis)

In der Fettleber kommt es durch toxische Effekte zu Leberzellnekrosen mit reaktiven polymorphkernigen Infiltraten. In manchen Hepatozyten treten Mallory-Körperchen auf, hyaline rötliche Einschlusskörper aus fibrillären Proteinen. Häufig sind um die terminale Venüle und perisinusoidal schon fibröse Stränge anzutreffen. An der Entzündungsreaktion wirken Zytokine mit, insbesondere der Tumornekrosefaktor α, der eine Kaskade weiterer Zytokine aktiviert.

Klinik. Bei chronisch protrahiertem Verlauf können klinische Symptome ausbleiben. Eine akute alkoholische Hepatitis entwickelt sich oft nach schwerem Alkoholexzess. Sie geht mit Inappetenz, Übelkeit und Erbrechen, häufig auch mit Fieber einher. Die Patienten haben Oberbauchbeschwerden und werden ikterisch. Im Serum sind konjugiertes Bilirubin, Transaminasen und ãGT stärker erhöht. Manchmal besteht eine deutliche intrahepatische Cholestase mit starkem Ikterus, hoher alkalischer Phosphatase und acholischem Stuhl. Mitunter kommt es zum Ziewe-Syndrom, das durch die Trias Cholestase, Hyperlipämie und Hämolyse gekennzeichnet ist.

Diagnostik. Die Diagnose ergibt sich aus der Alkoholanamnese, die durch Bestimmung des CDT (Carbohydrate-Deficient-Transferrin) verifiziert werden kann und den biochemischen Parametern. Virushepatitiden und andere Intoxikationen sind auszuschließen.

Therapie. Die alkoholische Hepatitis kommt nicht nur auf dem Boden einer Fettleber vor, sondern auch als entzündliche Exazerbation einer Leberzirrhose. Der Schweregrad hängt vom Ausmaß der Leberzellnekrosen ab. Im schlimmsten Fall kann es zum akuten Leberversagen mit tödlichem Ausgang kommen.

Verlauf. Akute Verlaufsformen sind stationär zu behandeln, mit Infusionen, nötigenfalls Sondenernährung und Vitaminen (Thiamin, B_6, Folsäure). Sofern keine Infektion vorliegt bzw. unter Antibiotikaschutz sind Glukokortikoide indiziert. Unter absoluter Alkoholkarenz ist auf Entzugssymptome zu achten, die mit Diazepam zu behandeln sind.

Alkoholische Leberzirrhose

Endstadium der alkoholischen Leberschädigung mit fibröser Narbenbildung und mikronodulärer Parenchymregeneration. Die Fibrosierung geht hauptsächlich von einer Stimulation der Sternzellen (Itozellen) aus, die in kollagenproduzierende Myofibroblasten transformiert werden. Diese Zellen werden schon in fortgeschrittenen Fettlebern aktiv und können ohne Zwischenschaltung einer alkoholischen Hepatitis den Übergang in eine Zirrhose bewirken. Die von den Periportalfeldern ausgehende Fibrose zerlegt die Läppchen in Pseudoläppchen ohne Zentralvene. Die Folgen sind Perfusionsstörungen mit Beeinträchtigung der Parenchymfunktion, portale Hypertension und portokavale Kurzschlüsse.

Klinik und Therapie. ▶ Kap. 4.7.8.

4.7.8 Leberzirrhose

Definition. Umbau der Leber durch knotige Leberzellregenerate und Narben unter Aufhebung der normalen Läppchenstruktur nach ausgedehnten Parenchymverlusten. Als Aktivitätszeichen des destruktiven Prozesses sind häufig intralobuläre und portale entzündliche Infiltrationen und frische Nekrosen nachzuweisen.

Ätiologie.
Häufige Ursachen:
- **Virushepatitiden (B±D, C):** weltweit an erster Stelle
- **Alkohol:** in der westlichen Welt dominierend.

Weitere Ursachen:
- **biliäre Zirrhose:** Zerstörung des Leberparenchyms von den septalen und interlobulären Gallenwegen aus:
  - primäre biliäre Zirrhose: Autoimmunologisch bedingte Cholangiolitis
  - sekundäre biliäre Zirrhose: durch kompletten oder inkompletten Choledochusverschluss
- **Autoimmunhepatitis**
- **hereditäre Hämochromatose:** Eisenspeicherkrankheit
- **Lebervenenstauung:** bei chronischer Herzinsuffizienz und Perikarditis constrictiva
- **Budd-Chiari-Syndrom:** Lebervenenverschluss
- **Morbus Wilson:** hereditäre Kupferspeicherkrankheit
- **toxische Hepatitis:** durch Methotrexat
- **α1-Antitrypsinmangel:** Bildung und Speicherung eines defekten Enzymproteins in den Hepatozyten
- **Galaktosämie**
- **Glykogenspeicherkrankheit**
- **kryptogene Zirrhosen:** Sammelbegriff für ungeklärte Zirrhosen.

Pathogenese und Pathologie.
Parenchymverlust: Durch direkte Leberzellschädigung, entzündliche bzw. immunologische Reaktionen und intrahepatische Perfusionsstörungen. Trotz Ausbildung von Regeneratknoten resultiert eine progrediente Funktionseinschränkung, die sich in einer Verminderung des Serumalbumins und des Plasmaprothrombins manifestiert (Abb. 4.44).

Fibrosierung: Sie verändert Struktur und Perfusion und trägt maßgeblich zur Schrumpfung und Verhärtung der Leber bei. Die Bindegewebebildung geht von den Sternzellen (Itozellen) aus, die

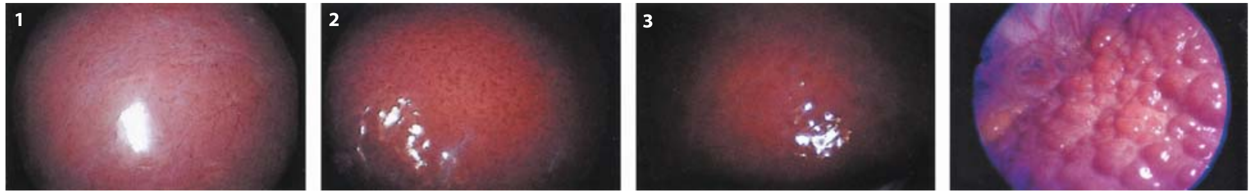


Abb. 4.44. Laparoskopische Bilder von Vorläufern der Leberzirrhose. 1 persistierende chronische Hepatitis (glatte Oberfläche mit wenigen zarten Lymphgefäßen), 2 HBV-induzierte aktive chronische Hepatitis (unregelmäßige Oberfläche, ausgeprägte entzündliche Gefäßreaktionen), 3 inkomplette Leberzirrhose (mit sich anbahnenden flachen Regeneraten), 4 komplette Leberzirrhose (voll ausgeprägter mittel- bis grobknotiger Umbau (aus Internist 3/1993).

durch verschiedene Signale (Zytokine, PDGF, toxische O_2-Radikale, Faktoren aus Hepatozyten und Kupffer-Zellen) aktiviert und in Myelofibroblasten (mit kontraktilen Eigenschaften) transformiert werden. Die Sternzellen verlieren ihre Retinoide und scheiden Kollagen (Typen 1 und 3) aus, das in den Disse-Räumen die Endothelfenster der Sinusoide verengt und so die Leberfunktion beeinträchtigt. Kollagenstränge schnüren auch die terminalen portalen Venülen ein und erhöhen dadurch den portalen Strömungswiderstand. Allmählich entwickeln sich hauptsächlich in der Azinusperipherie breite Narbenstränge, die von Zentralvenen zu Zentralvenen und von Zentralvenen zu Portalvenen verlaufen. Auf diese Weise verschwindet die normale Läppchenarchitektur. In den Bindegewebesepten entstehen Gefäßbrücken, die portale Venülen und Arterienaufzweigungen mit den Zentralvenen verbinden und zum portokavalen Shunt führen.

Regenerate: Azinusreste regenerieren unter Knotenbildung aus Hepatozyten. Der Knotendurchmesser beträgt bei der mikronodulären Zirrhose <3 mm, bei der makronodulären 3–5 cm. Erstere kann in letztere übergehen. Oft bestehen Mischformen. In kleinen Knoten fehlt die portale Organisation. Zentralvene und Portaltrakt sind schwierig zu identifizieren. Bei größeren Knoten liegt die Portalvene im Zentrum. Die Zentralvenen behalten ihre Lokalisation in der Azinusperipherie. Durch die Knoten werden intrahepatische Lebervenenäste komprimiert.

Portale Hypertension mit Shuntbildung: In der Pfortader, die durch Vereinigung der V. mesenterica superior und der Milzvene gebildet wird, beträgt der normale Druck 5–8 mmHg. Abflussbehinderungen, die zum Druckanstieg führen, können prähepatisch (Pfortaderthrombose, Tumorkompression), intrahepatisch (Portaltraktfibrose, Zirrhose, Schistosomiasis) und posthepatisch (Herzinsuffizienz, Perikarditis constrictiva, Budd-Chiari-Syndrom) lokalisiert sein. Bei den verschiedenen Zirrhoseformen kommt die portale Hypertension durch folgende anatomische Faktoren der Widerstandserhöhung zustande: Rarefizierung der Sinusoide, fibröse Umschnürung der terminalen portalen Venülen und Kompression intrahepatischer Venen durch Regeneratknoten engen die Leberstrombahn ein. Zur Erhöhung des portalen Strömungswiderstandes tragen auch funktionelle, potenziell reversible Mechanismen bei: Kontraktion sinusoidaler Wandzellen, Endothelin, gesteigerte Perfusion durch Vasodilatation der Splanchnikusarterien (Nitroxid, neurohumorale Faktoren).

Wenn der Pfortaderdruck 10–12 mmHg übersteigt, öffnen sich Kollateralen zwischen Pfortader und systemischem venösen System. Ihre Hauptlokalisationen sind der gastroösophageale Übergang, das Rektum, die linke Nierenvene, das Zwerchfell und die Vorderwand des Abdomens (via V. umbilicalis). Von systemischer Bedeutung sind alle Kollateralen, da sie unentgiftetes Pfortaderblut in den großen Kreislauf leiten. Es wird auch der Antigenfilter der Kupffer-Zellen umgangen und damit eine adaptive Immunantwort gegen diverse enterogene Antigene ermöglicht, die zu einer breitbasigen Hypergammaglobulinämie führt. Lokale Hauptkomplikation sind die zu oberflächlichen Varizen anschwellenden Kollateralen im Ösophagus und Fundus (Abb. 4.45). Die Varizenblutung ist eine häufige Todesursache der Zirrhosekranken (s. unten). Weitere Komplikationen der portalen Hypertension sind die Bildung von Aszites und eine Splenomegalie, die zum Hypersplenismus führen kann.

Klinik und Organmanifestationen.

Allgemeine Beschwerden. Körperschwäche, Müdigkeit, Konzentrationsmangel, Anorexie, Gewichtsverlust, bei Cholestase Pruritus. Etwa 20% der Patienten sind bei Diagnose der Krankheit beschwerdefrei.

Leber: Derb, stumpfrandig, manchmal sind Höcker zu tasten. Initial oft vergrößert, terminal verkleinert.

Milz: Meistens vergrößert.

Verdauungstrakt: Manchmal Oberbauchschmerzen, Cheilosis (»Lacklippen«), rote glatte Zunge, Ösophagusvarizen, Hämorrhoiden.

Haut: Spinnennävi, Palmarerythem, Facies cirrhotica (gelblich, grau-fahl) Weißnägel, Ekchymosen, Caput medusae (geschlängelte Venen in der Bauchhaut, gespeist von der V. umbilicalis).

Endokrines System: Primäre Hodenatrophie mit sekundärer LH- und FSH-Produktion, hauptsächlich bei alkoholischer Zirrhose, aber auch bei anderen Formen. Testosteron wird vermindert, Östrogen vermehrt gebildet. **Symptome:** Libidoverlust, Impotenz, Verlust der Bauchdecken- und Achselbehaarung. Die Pathogenese ist ungeklärt. Nach Lebertransplantation tritt Besserung ein.



Abb. 4.45. Ausgedehnte Ösophagusvarizen bei Leberzirrhose (Sammlung Prof. Frieling)



Abb. 4.46. Aszites bei dekompensierter Leberzirrhose auf dem Boden einer chronischen HBV-Infektion (aus N. Zöllner: Innere Medizin. Springer, Heidelberg 1991)

Blut: Anämie, Leukopenie und Thrombopenie durch gesteigerte Sequestration in der gestauten, vergrößerten Milz (Hypersplenismus). Makrozytose durch Folsäuremangel und toxische Effekte auf die Erythropoese. Synthesestörung der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (Prothrombin, Faktoren VII, IX, X).

Hepatische (portosystemische) Enzephalopathie: Neuropsychiatrisches Syndrom, das bei akutem Leberversagen, in Fällen von Zirrhose bei portaler Hypertension mit spontan entstandenen portosystemischen Shunts oder nach portosystemischen Shuntoperationen auftritt (die nicht mehr durchgeführt werden). Zum akuten Auftreten können folgende Ereignisse führen: Hoher Proteinkonsum, gastrointestinale Blutung (bedeutet Proteinstoß), Infektionen, Flüssigkeits- und Elektrolytverluste (Erbrechen, Diarrhöen), zentral dämpfende Pharmaka, Alkoholexzess. Die Pathophysiologie ist noch unvollständig geklärt. Nach Umgehung der Leber schädigen toxische Substanzen das Gehirn: Ammoniak, durch Urease der Darmbakterien aus Harnstoff freigesetzt, aromatische und verzweigtkettige Aminosäuren, freie Fettsäuren, Merkaptane und andere nicht identifizierte Toxine. Im Gehirn wird das Gleichgewicht der Neurotransmitter gestört und das inhibitorische GABA-Neurotransmittersystem aktiviert, vielleicht auch durch endogene Benzodiazepine. **Initialsymptome:** Persönlichkeitsveränderungen (Stimmungsschwankungen, Reizbarkeit, nachlassende Aufmerksamkeit, Intelligenz und Urteilskraft), Schlafstörungen, Müdigkeit. Es folgen große Körperschwäche, Störungen beim Schreiben und Zeichnen (Apraxie), Verwirrtheit, Orientierungsverlust, verwaschene Sprache und Flapping-Tremor (bei ausgestreckten Armen und dorsalflektierten Handgelenken). Final kommt es unter zunehmender Schläfrigkeit zum tiefen Koma mit süßlichem Foetor hepaticus der Atemluft. Konvulsionen bleiben aus.

Aszites: Die Flüssigkeitsansammlung in der Bauchhöhle bis zu mehreren Litern ist eine typische Komplikation der Leberzirrhose (Abb. 4.46). Sie führt zur Vorwölbung der Bauchwand mit Klopfschalldämpfung und Undulation in den Flanken, auch zur Hochdrängung des Zwerchfells. Wichtigster **pathogenetischer Faktor** ist eine **portale Hypertension,** die den hydrostatischen Druck im portalen Gefäßbett erhöht. Hinzu kommt eine **Hypalbuminämie,** die den kolloidosmotischen Druck des Plasmas herabsetzt. Beide Faktoren zusammen steigern die Transsudation in die Bauchhöhle und vermindern dadurch das effektive arterielle Volumen, das zugleich durch die Venenstauung im Splanchnikusgebiet und die Tendenz zur allgemeinen Vasodilatation reduziert wird. Die Folgen sind: Minderperfusion der Nieren → kompensatorische Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems → Steigerung der renalen Natrium- und Wasserrückresorption → Zunahme der extrazellulären Flüssigkeit und des Blutvolumens → Perpetuierung der Aszitesbildung. In schweren Fällen führt die arterielle Hypovolämie zur Azotämie.

Diagnostik.

Sonographie: Zirrhosekriterien sind Verkleinerung der Leber, verplumpte bikonvexe Organform, gewellte Oberfläche, Fehlen der Kapsellinie, periphere Gefäßrarefizierung. Erweiterte Pfortader und Milzvergrößerung. Bei portokavalem Shunt Strömungsumkehr in der Pfortader, (mittels Dopplertechnik zu erfassen). Bei posthepatischem Block erweiterte Lebervenen. Aszitesnachweis.

Computertomographie: Zeigt Knotenbildung in der Leber, Milzschwellung und erweiterte Kollateralgefäße.

MRT: Zeigt Leberknoten und Milzschwellung. MR-Angiographie demonstriert die Gefäßanatomie. MR-Cholangiographie ermöglicht Darstellung der Gallenblase und des Choledochus.

Endoskopie: Nachweis von Ösophagus und Gastropathie bei portaler Hypertension.

Laboruntersuchungen: Die meisten Werte können bei kompensierter Zirrhose normal sein, häufig sind sie abnorm.

- **Funktion:** Serumalbumin, Prothrombinzeit als Indikator der Syntheseleistung.
- **Nekroinflammatorische Aktivitätszeichen:** Transaminasen (GOT, GPT).
- **Cholestasezeichen:** Serumbilirubin (direkt und indirekt), alkalische Phosphatase.
- **Elektrolyte:** Serumkupfer inkl. Caeruloplasmin, Serumeisen inkl. Ferritin und Transferin (mit Sättigung).
- **Immunglobuline:** Gammaglobulinfraktion im Elektropherogramm (bei herabgesetzter Antigenclearance breitbasig erhöht) und diverse Autoantikörperbestimmungen (ANA, antimitochondrale Antikörper).
- **Virusserologie:** Erfassung kausaler Infektionen mit Hepatitisviren.

Leberbiopsie: Sonographisch gesteuert zur Sicherung der Diagnose und Beurteilung der Aktivität. Die früher übliche Laparoskopie ist nur noch selten indiziert.

Enzephalopathie-Diagnostik:
- **visuelle evozierte Potenziale:** positiv im subklinischen Stadium.
- **EEG:** Frequenzabnahme der normalen α-Wellen (8–13 Hz) bis zu δ-Wellen (1,3–3 Hz).
- **Ammoniakbestimmung:** im arteriellen Blut, im Koma hohe Werte.

Besondere Formen der Leberzirrhose

Chronischer Alkoholismus und Hepatitiden als Ursachen einer Leberzirrhose wurden bereits im Einzelnen abgehandelt. Der Übergang in die Zirrhose wird durch Fibrosierung und Regeneratknotenbildung markiert. Im Spätstadium folgt die portale Hypertension mit ihren Komplikationen. Im Folgenden werden einige **Zirrhoseformen mit pathogenetischen Besonderheiten** aufgeführt.

Primäre biliäre Zirrhose

Progrediente, oft fatale cholestatische Lebererkrankung, charakterisiert durch Zerstörung der interlobulären Gallengänge, die zur Zirrhose mit ihren Komplikationen führt.

Ätiologie und Pathogenese. Die Ursache ist ungeklärt. An der Pathogenese sind Immunreaktionen maßgeblich beteiligt. Das Leitphänomen sind antimitochondrale Antikörper (AMA), die gegen 5 sog. M2-spezifische Antigene in den Mitochondrien gerichtet sind, darunter mehrere Enzyme. Das Epithel der initialen Gallenductuli exprimiert sonst nicht vorhandene HLA-Antigene, durch die sie für T-Lymphozyten angreifbar werden könnten. Die Einzelheiten der Pathogenese sind bisher ungeklärt. Gestört ist die Sekretion der primären Gallensäuren (Chenodeoxycholsäure, Cholsäure), die sich in den Hepatozyten mit toxischen Effekten anreichern, ins Blut zurückgestaut und vermehrt durch die Nieren ausgeschieden werden. Die erhöhten Blutspiegel induzieren Pruritus.

Pathologie und Histologie.
Stadium I: Infiltration der Periportalfelder und Proliferation der Gallengänge.

Stadium II: Übergreifen der Infiltration auf das Leberparenchym.

Stadium III: Die Proliferation der Gallengänge ist reduziert.

Stadium IV: Leberzirrhose mit Induration des Lebergewebes durch kollagenes Bindegewebe und Rarefizierung der Gallengänge.

Epidemiologie und Verlauf. Zu 90% sind Frauen mittleren Alters (3–15 Fälle auf 100.000 Einwohner) betroffen. Bis zur Diagnose vergehen oft mehrere Jahre. Danach entwickelt sich in 40% der Fälle innerhalb von 4 Jahren eine Zirrhose.

Klinik. Initialsymptome sind Pruritus und hohe Serumwerte für alkalische Phosphatase und ãGT. Später entwickeln sich Ikterus und Leberschwellung.

Hereditäre Hämochromatose

Erbliche Eisenspeicherkrankheit mit inadäquat gesteigerter intestinaler Eisenresorption und Eisenablagerung in der Leber, den endokrinen Drüsen und im Herzmuskel.

Genetik. Bisher sind 5 unterschiedliche Gendefekte bekannt: 4 mit autosomal-rezessivem, 1 mit autosomal-dominantem Erbgang.

Typ 1: Rezessiv-erbliche Hämochromatose durch Mutationen des HFE-Gens am Chromosom 6p21.3. Fehlerhafter Einbau einer Aminosäure kommt an Position 283 (C282Y) oder 63 (H63D) des HFE-Proteins vor. Normales HFE-Protein greift am Transferrinrezeptor 1 an und erleichtert die Aufnahme von Transferrineisen. Es erkranken homozygote (C282Y/C282Y oder H63D/H63D) und kombinierte heterozygote (C282Y/H63D) Merkmalsträger. Der Phänotyp ist variabel. Klinische Manifestationen der Eisenspeicherung treten gewöhnlich erst im 4.–5. Lebensjahrzehnt auf.

Typ 2, Subtyp A: Rezessiv-erbliche juvenile Hämochromatose durch Mutationen des HJV-Gens am Chromosom 1q21. Verändert ist das Genprodukt Hämojuvelin. Normalerweise moduliert es die Wirkung des Hepcidin (s. unten). Die klinische Manifestation erfolgt bei Homozygoten im 2. oder 3. Lebensjahrzehnt.

Typ 2, Subtyp B: Rezessiv-erbliche Hämochromatose durch Mutation des Gens HAMP am Chromosom 19q13.1. Verändert oder defizitär ist das Genprodukt Hepcidin, ein Peptid aus 25 Aminosäuren, das von den Hepatozyten gebildet wird und den Eisentransport reguliert. Homozygote erkranken im 2. oder 3. Lebensjahrzehnt.

Typ 3: Rezessiv-erbliche Hämochromatose durch Mutation des TfR2-Gens, das für den Transferrinrezeptor 2 kodiert. Dieser Rezeptor wird dadurch defekt. Klinische Manifestation in der 4. oder 5. Lebensdekade.

Typ 4: Autosomal-dominant-erbliche Mutation des Gens SLC40A1 am Chromosom 2q32, das für Ferroportin kodiert. Fer-

roportin dient dem Eisentransport aus Enterozyten, Hepatozyten und Makrophagen. Klinische Manifestation im 4. oder 5. Lebensjahrzehnt.

Pathophysiologie. Die Mechanismen, die bei den unterschiedlichen Gendefekten zur abnormen Eisenspeicherung führen, sind noch nicht hinreichend aufgeklärt. Eine zentrale Rolle dürfte aber das erst kürzlich entdeckte Hepcidin spielen, das von der Leber in Abhängigkeit vom Plasmaeisen sezerniert wird. Durch Einwirkung auf Ferroportin hemmt es den Eisentransport aus Enterozyten, Makrophagen und Hepatozyten. Im Eisenmangelzustand (Ferritin und Transferrinsättigung im Plasma erniedrigt) ist die Hepcidinsekretion der Hepatozyten gedrosselt. Folglich nimmt die Eisenaufnahme aus dem Darm, den Makrophagen und Leberzellen zu. Sobald der Eisenmangel behoben ist, wird die weitere Eisenaufnahme durch Sekretion von Hepcidin gehemmt. Bei der frühmanifesten, besonders schweren Hämochromatose der Typen 2A und 2B konnte tatsächlich eine Suppression der Hepcidinsekretion nachgewiesen werden, die der Eisenresorption freien Lauf lässt. Es gibt Hinweise, dass auch mutiertes HFE-Protein die Hepcidinsekretion hochregulieren könnte. Zur Erklärung der Hämochromatose vom Typ 3 wird diskutiert, dass der Transferrinrezeptor 2 der Leberzelle zum Sensing des Plasmaeisens dienen könnte und im mutierten Zustand seine Funktion verliert.

Das im Körper gespeicherte Eisen wird überwiegend in Parenchymzellen abgelagert, während es bei Transfusionshämosiderosen bevorzugt in die Zellen des retikuloendothelialen Systems gelangt. Der Eisengehalt steigt in der Leber und im Pankreas auf das 50–100-fache, im Myokard auf das 5–25-fache.

Vorkommen: Mutationen des HFE-Gens kommen hauptsächlich unter Weißen vor. In einer in den USA durchgeführten Studie an 99.711 Personen wurden folgende Prävalenzen ermittelt: Homozygotie für C282Y 0,44%; Heterozygotie für C282Y/H63D 2%; Homozygotie für H63D 2,4%. Die Penetranz der Mutationen ist jedoch variabel.

Klinik: Der Beginn ist schleichend mit unerklärlicher Schwäche, Gelenkbeschwerden, Leberschwellung und Erhöhung der Transaminasen. Initial sind nur das Serumeisen und die Transferrinsättigung erhöht. Danach nimmt das Gewebeeisen zu, was an einem Anstieg des Serumferritins zu erkennen ist. Organschäden sind bei einem Serumferritin >1000 n/ml anzunehmen. In der Leber, die am häufigsten betroffen ist, schreiten die Parenchymläsionen bis zum Vollbild der Leberzirrhose fort. Etwa 65% der Patienten erkranken an Diabetes mellitus, 15% an Kardiomyopathie. Es kommen auch Infertilität und Impotenz vor. Eine Arthropathie in großen und kleinen Gelenken durch Ablagerung von Calciumpyrophosphaten und Eisen tritt in 25–50% der Fälle auf. Bronzefarbene Hautpigmentierungen durch Melanin in der Basalschicht, die früher zur Bezeichnung Bronzediabetes geführt haben, sind durch die Therapie selten geworden.

Diagnostik: Zu bestimmen sind Eisen, Transferrinsättigung und Ferritin im Serum, außerdem die Leberwerte und der Nüchternblutzucker. Auszuschließen sind Alkoholschädigung, hämolytische Anämien, hepatische Pophyrien, nichtalkoholische Fettleber und Virusinfektionen der Leber. Die erhöhte Dichte der Leber infolge der Eisenspeicherung lässt sich mittels CT oder MRT erfassen. Schweregrad der Eisenspeicherung und der Leberschädigung sind am zuverlässigsten durch eine Biopsie zu ermitteln. Definitiv kann die Diagnose erst nach gentechnologischer Erfassung der Mutation gestellt werden. Für den Patienten ist eine frühe Diagnose entscheidend, weil durch die Therapie mit Aderlässen Organschäden abgewendet werden können.

Morbus Wilson (hepatolentikuläre Degeneration)

Seltene autosomal-rezessiv vererbte Störung des Kupferstoffwechsels mit Kupferspeicherung in der Leber und im ZNS. Der genetische Defekt betrifft das Gen für die Kupferpumpe der Hepatozyten, eine P-Typ-ATPase (ATP7B).

Pathogenese. Das Enzym transportiert Kupfer in das von der Leberzelle synthetisierte Apocaeruloplasmin, das dann als Caeruloplasmin mit der Galle ausgeschieden wird. Die mutierte ATPase ist zum Kupfertransport ungenügend befähigt, worauf das Apocaeroloplasmin katabolisiert wird und das Kupfer in der Zelle verbleibt. Wenn die Speicherkapazität der Hepatozyten für Kupfer überschritten wird, tritt vermehrt freies Kupfer in die Blutbahn über, während das Serum-Caeruloplasmin gegenüber der Norm stark erniedrigt bleibt. In der Leber kommt es zuerst zur Fettinfiltration und Glykogenablagerung. Elektronenmikroskopisch sind Mitochondrienläsionen nachzuweisen. Es folgen Nekrosen, Entzündung, Fibrose, Gallengangsproliferation und Zirrhose. Die Kupferablagerungen im Gehirn betreffen hauptsächlich die lentikulären Nuklei, weniger Pons, Medulla, Thalamus, Klein- und Großhirn.

Klinik. Die klinischen Manifestationen beginnen nach dem 6. Lebensjahr, am häufigsten in der Mitte der Adoleszenz. Der Morbus Wilson kann sich unter 4 Typen von Lebererkrankungen verbergen:
- selbstlimitierte akute Hepatitis
- chronische aktive Hepatitis mit Übergang in eine Zirrhose
- schleichende Entwicklung einer Zirrhose
- fulminante Hepatitis.

Neurologische oder psychiatrische Manifestationen sind oft die frühesten Symptome:
- **neurologische Anomalien:** Ruhe- und Intentionstremor, Spastik, Rigidität, Chorea, Dysarthrie
- **psychiatrische Anomalien:** Verhaltensstörungen, Nachlassen der Schulleistungen, Affektausbrüche, Wesensveränderungen, Psychosen.

Selten kommt es zu hämolytischen Anämien mit intravasaler Hämolyse und Hämoglobinurie.



Abb. 4.47. Kayser-Fleischer-Kornealring bei Morbus Wilson (aus N. Zöllner: Innere Medizin. Springer, Heidelberg 1991)

Diagnostik. Pathognomonischer goldbrauner Kayser-Fleischer-Ring an der Hornhautperipherie (Abb. 4.47) bei neurologischen Symptomen stets vorhanden. Caeruloplasmin im Serum erniedrigt. Gesamtkupfer im Serum (freies Kupfer + Caeruloplasmingebundenes) erniedrigt oder normal. Stark erhöhter Kupfergehalt des Lebergewebes (500–1000 mg/kg Trockengewicht. Kupfer im Harn erhöht (100–1000 mg/24 Std.). Familienscreening ermöglicht Frühdiagnose.

Therapie bei Leberzirrhosen.

Allgemeine Maßnahmen

Lebensweise und Ernährung: Beschränkung der körperlichen Aktivität, bei akuten Schüben und Dekompensation Bettruhe bzw. Klinikeinweisung sowie:
- vitaminreiche, nicht blähende Kost mit 70 g Protein pro kg KG
- Substitution von Folsäure und B-Vitaminen nach Bedarf
- Alkoholabstinenz auch bei nichtalkoholischer Zirrhose
- Medikamente auf das Nötigste beschränken.

Bei Aszites: Bettruhe zur Verbesserung der Diurese. Strenge Kochsalzbeschränkung, Flüssigkeitsbeschränkung nur bei Hyponatriämie (<128 mmol/l).
- **Diuretikatherapie:** Unter Kontrolle von Kreatinin, Harnstoff und Elektrolyten im Serum, Körpergewicht und Urinausscheidung sowie des Kreislaufes. Überdosierung von Diuretika reduziert das arterielle Blutvolumen und die renale Perfusion und führt zur Azotämie. Aszites ist schwerer zu mobilisieren als Gewebeödeme. Da ein sekundärer Hyperaldosteronismus vorliegt, ist Spironolacton das Mittel der Wahl: Beginn mit 100 mg/Tag, wenn nötig schrittweise bis 400 mg/Tag steigern. Zusätzlich ist Furosemid (oder Ethacrynsäure) indiziert: Beginn mit 40 mg p.o., steigern nach Bedarf. Bei ungenügendem Ansprechen auf die Diuretika können Albumininfusionen hilfreich sein, weil sie den onkotischen Druck des Plasmas anheben. Anzustreben ist ein Flüssigkeitsverlust von 700–100 ml/Tag.

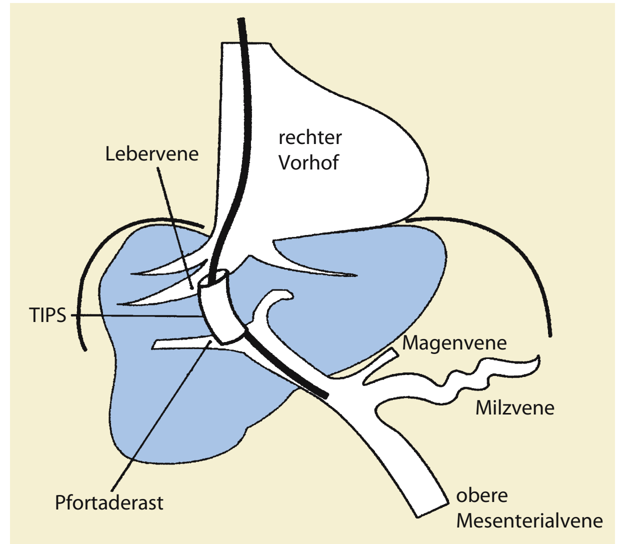


Abb. 4.48. Schematische Darstellung des transjugulären intrahepatischen portosystemischen Stentshunt (TIPS). Nach Einbringen des Punktionsbestecks über die rechte V. jugularis interna erfolgt die intrahepatische Punktion eines Pfortaderastes und retrogerade Darstellung der Pfortader. In den mittels Ballon aufgedehnten Verbindungstrakt zwischen intrahepatischem Pfortaderast und Lebervene wird ein Metallstent eingebracht (aus Internist 3/1998)

- **Aszitespunktion:** Indiziert bei massivem Aszites mit Behinderung der Atmung und peripheren Ödemen. In 4–6 Stunden können 5 Liter und mehr abgelassen werden. Pro Liter sollten 8 g Albumin infundiert werden.
- **Shunts:** Indiziert bei schnell nachlaufendem Aszites, der medikamentös nicht zu beherrschen ist. Eine frühere Methode ist der peritoneovenöse Shunt (Ableitung mittels Katheter aus der Bauchhöhle subkutan in die V. jugularis interna). Gegenwärtig wird dem in Abb. 4.48 demonstrierten transjugulären intrahepatischen portosystemischen Stentshunt (TIPS) der Vorzug gegeben.

Ösophagusvarizen: Treten bei 90% der Zirrhosepatienten im Laufe von 10 Jahren auf. Zu Blutungen kommt es aber nur in einem Drittel der Fälle.
- **Akute Blutung:**
  - Notfallendoskopie mit Blutstillung durch Sklerosierung oder Gummibandligaturen. Ballonkompression mit der Sengstaken-Blakemore-Sonde nur noch in verzweifelten Situationen.
  - Kreislaufstabilisierung mit Plasmaexpandern oder Elektrolytlösungen, wenn nötig mit Bluttransfusionen.
  - Drosselung des Blutflusses im Venensystem der Pfortader mit Somatostatin (Bolus von 250 µg, anschließend Infusion von 250 µg/Std.). Auch Octreotid ist geeignet (50–100 µg/Std.).

  - Bei Rezidivblutung innerhalb weniger Tage Pfortaderdrucksenkung mittels TIPS (s. oben).
- **Prävention zur Verhinderung einer Rezidivblutung:**
  - wiederholte Ligaturen im Abstand von 2 Wochen
  - Drucksenkung mit Propranolol p.o. (Frequenzsenkung um 25%), das die vasodilatorischen α2-Rezeptoren im Splanchnikusgebiet hemmt
  - Drucksenkung auch mittels TIPS (portovenöse Shuntoperationen sind heute obsolet).
  - **Prophylaxe:** Zirrhosepatienten mit Varizen vorbeugend gegen Blutungen mit nichtselektiven Betablockern behandeln. Die Entstehung von Ösophagusvarizen können Betablocker nicht verhindern.

Hepatische (portosystemische) Enzephalopathie: Die Intoxikation des ZNS verursacht keine anatomischen Läsionen und ist potenziell reversibel. Am wichtigsten ist die **Drosselung des Zustroms toxischer Proteinmetaboliten** aus dem Darm. Dazu dienen folgende Maßnahmen:
- Proteinrestriktion bei isokalorischer Ernährung
- Darmreinigung mit dem osmotischen Laxans Laktulose (stündlich 30–60 ml bis 3–4 weiche Stühle pro Tag ausgeschieden werden). Nützlich ist die ansäuernde Wirkung der Laktulose auf den Darminhalt, durch die Ammoniak in das Ammoniumion überführt wird
- Hemmung der Ammoniak-produzierenden Darmbakterien durch Antibiotika (Neomycin, Metronidazol). Unter der Vorstellung, dass endogene Liganden der Benzodiazepinrezeptoren das Bewusstsein trüben, wird ein Versuch mit dem Benzodiazepin-Antagonisten Flumazenil empfohlen. Möglichen Nutzen hat auch die Infusion verzweigtkettiger Aminosäuren, deren Serumkonzentration herabgesetzt ist.

Präkoma und Coma hepaticum sind Notfälle, die intensivmedizinischer Behandlung bedürfen. Nach Möglichkeit sind die auslösenden Faktoren auszuschalten, insbesondere Volumen- und Elektrolytverluste sowie Störungen des Säure-Basen-Haushalts.

Spezielle Maßnahmen

Alkoholische Leberzirrhose: Erforderlich ist die totale Alkoholabstinenz, zu der Selbsthilfegruppen und Entziehungskuren beitragen können. Vollständig abstinente Patienten haben eine 5-Jahresüberlebensrate von 90%. Nichtabstinente erreichen nur 60%.

Posthepatitische Zirrhose: Antivirale Therapie, so lange die Transaminasen bzw. die Histologie entzündliche Aktivität zeigen. Bei autoimmunologischer Pathogenese Fortsetzung der immunsuppressiven Therapie.

Primäre Biliäre Zirrhose: Standard ist die **Dauerbehandlung mit Ursodeoxycholsäure** (10–15 mg/kg KG in einer Tagesdosis) als Dauertherapie. **Wirkungsprinzip:** Ein großer Teil der toxischen hydrophoben endogenen Gallensäuren wird durch die weniger toxische hydrophile UDCA ausgetauscht. Transaminasen, γGT und alkalische Phosphatase bessern sich deutlich, nicht aber der histologische Prozess. Der quälende Juckreiz wird wenig gelindert. Effektiver sind Cholestyramin (zur Elimination der Gallensäuren über den Darm) und Opioid-Antagonisten (Naloxon, Naltrexon). Die fettlöslichen Vitamine A, D, E und K sind zu substituieren. Oft ist eine Osteoporosebehandlung mit Biphosphonaten indiziert. Immunsuppressiva aller Art erwiesen sich als nutzlos. Die Patienten sind Kandidaten für eine Lebertransplantation, die gute Resultate ergibt.

Hereditäre Hämochromatose: Das mit 20–40 g stark erhöhte Gesamtkörpereisen muss auf das normale Maß von 3–4 g reduziert werden.
- **Aderlässe:** Beste und preiswerteste Methode. Mit 500 ml Blut werden 200–250 mg Eisen entfernt. Meistens werden wöchentlich 2 Aderlässe zu je 500 ml durchgeführt. Auf diese Weise ist der Eisenüberschuss in weniger als 2 Jahren zu beseitigen. Während der Ferritinspiegel im Serum kontinuierlich sinkt, geht die Transferrinsättigung erst gegen Ende der Therapie zurück. Anschließend genügen mehrere Aderlässe pro Jahr, um das Eisendepot im normalen Bereich zu halten. **Therapieeffekte:** Verkleinerung von Leber und Milz, Besserung der Leberfunktion, der Herzfunktion und des Diabetes. Die Zirrhose ist irreversibel. Hypogonadismus und Arthropathie werden wenig beeinflusst. Die 5-Jahresüberlebensrate steigt von 33 auf 89%.
- **Chelat-Therapie:** Mit Deferoxamin parenteral werden täglich 10–20 mg Eisen eliminiert. Die Behandlung muss entsprechend länger durchgeführt werden. Praktikabel sind subkutane Dauerinfusionen mit einer tragbaren Pumpe. Indiziert ist das Verfahren, wenn Aderlässe wegen Anämie oder Hypoproteinämie nicht zumutbar sind.

Morbus Wilson: Mittel der Wahl ist der Chelatbildner Penicillamin. Er muss lebenslang täglich in einer Dosis von 1 g eingenommen werden, da mit der Nahrung laufend Kupferüberschüsse aufgenommen werden, die der Patient nicht eliminieren kann. Behandlungsbeginn im asymptomatischen Stadium schützt unbegrenzt vor den klinischen Manifestationen der Kupferintoxikation. Hepatische, neurologische und psychiatrische Symptome bessern sich. Das freie Serumkupfer sollte <10 μ/dl gehalten werden. Zusätzlich müssen 25 mg Pyridoxin pro Tag zugeführt werden. Bei 10% der Patienten treten schwerwiegende Nebenwirkungen auf: Hautausschläge, Fieber, Leukopenie, Thrombopenie, Lupus erythematodes. In diesen Fällen ist auf das schwächer wirksame, aber besser verträgliche Trientin umzustellen (1 g eine Stunde vor dem Frühstück). Für die Erhaltungstherapie ist Zinkazetat (Tagesdosis 150 mg elementares Zink) angezeigt. Bei Patienten mit schweren neurologischen Symptomen, die auf Penicillamin und Trientin nicht angesprochen haben, können Injektionen von Dimercaprol versucht werden. Akutes Leberversagen kann eine Lebertransplantation erforderlich machen.

Lebertransplantation

Die orthotrope Lebertransplantation ist zu einem etablierten Behandlungsverfahren prognostisch infauster Lebererkrankungen geworden, durch das die Lebenserwartung um viele Jahre verlängert werden kann. Voraussetzung ist die Kompatibilität der AB0-Blutgruppen von Spender und Empfänger und die passende Größe des Spenderorgans. Das HLA-System muss nicht berücksichtigt werden. In Deutschland wurden 2003 insgesamt 855 Lebertransplantationen durchgeführt. Die Zuteilung der Leberspenden erfolgt nach den Allokationsregeln, die Schweregrad und Wartezeit berücksichtigen.

Methode: Die von Hirntoten entnommene Spenderleber wird nach Entfernung der kranken Empfängerleber an normaler Stelle eingesetzt. Der typische Eingriff umfasst 5 Anastomosen, an der suprahepatischen V. cava, der intrahepatischen V. cava, der Portalvene, der A. hepatica und am Gallengang. Die Operation dauert mindestens 8 Stunden und erfordert viele Bluttransfusionen. Trotzdem ist die Operationsmortalität niedrig. Wegen der Spenderknappheit teilt man auch die Spenderleber für zwei Empfänger und transplantiert einen Leberlappen von Lebendspendern. Kinder erhalten den linken, Erwachsene den rechten Leberlappen.

Indikationen: Lebererkrankungen aller Ursachen, die das Endstadium erreicht haben:

- **fulminante Hepatitis:** bei Serumbilirubin >100 mmol/l
- **primäre biliäre Zirrhose:** Bei Anstieg des Serumbilirubin >100 μmol/l. 5-Jahresüberlebensrate >80%
- **chronische Hepatitis B (HBV-DNS-negativ):** postoperative Reinfektion häufig, unter fortlaufender Immunglobulinprophylaxe Prognose ähnlich wie bei anderen Indikationen
- **chronische Hepatitis C:** gute Prognose trotz regelmäßiger Reinfektion, eine antivirale Nachbehandlung verzögert Zirrhose des Transplantats
- **Autoimmunhepatitis:** beim Versagen der immunsuppressiven Therapie, Rezidive möglich
- **alkoholische Leberkrankheit:** für motivierte Patienten, die abstinent geworden sind
- **Morbus Wilson:** beim Versagen der Chelat-Therapie indiziert
- **weitere hereditäre Stoffwechselkrankheiten** wie α1-Antitrypsinmangel, Glykogenspeicherkrankheit und Crigler-Najjar-Krankheit Typ I.

Immunsuppression: Initial mit Ciclosporin oder Tacrolimus, die beide aber nephrotoxisch sind. Akute Abstoßungsreaktionen werden mit einem Methylprednisolonstoß, nötigenfalls auch mit monoklonalen Antikörpern gegen T-Zellen (OKT3) behandelt. Als gut wirksames Immunsuppressivum steht auch Mycophenolsäure zur Verfügung.

Nachbehandlung: Lebenslange Immunsuppression gegen Transplantatabstoßung. Energische Behandlung der unter Immunsuppression begünstigten Infektionen. Rückfällen einer Hepatitis B kann durch Langzeitprophylaxe mit HBIg begegnet werden. Die HCV-Infektion rezidiviert regelmäßig, meistens aber verzögert und moderat. Die Monotherapie mit Interferon ist nur von zeitlich begrenztem Nutzen.

Ergebnisse: Die Erfolge hängen entscheidend vom Kompensationszustand der Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation ab. Bei guter Kompensation überleben nach einem Jahr 85–90% und nach 5 Jahren >60% der Patienten. Sie erreichen eine gute Lebensqualität und werden in der Mehrzahl wieder arbeitsfähig. Bei Patienten, die vor der Transplantation wegen schlechter Kompensation kontinuierlich stationär behandelt werden mussten, beträgt die 1-Jahresüberlebensrate 70% und in besonders schweren Fällen nur 50%.

4.7.9 Benigne Lebertumoren

Hepatozelluläre Adenome

Vorkommen. Überwiegend bei Frauen mittleren Alters, assoziiert mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva. Erhöhtes Risiko besteht aber auch durch Einnahme anaboler Steroide und exogener Androgene.

Klinik. Schmerzen und tastbarer Tumor im rechten Oberbauch. Der Durchmesser kann >10 cm betragen. Bei Einblutung große Schmerzen, auch eine intraperitoneale Blutung kann auftreten. Eine maligne Entartung ist selten.

Diagnostik. Kombinierte Anwendung von Sonographie, CT, MRT und selektiver Angiographie. Der Tumor ist hypervaskulär. Im ^{99m}Technetium-Scan zeigt sich ein Defekt, da speichernde Kupffer-Zellen fehlen.

Therapie. Hormone absetzen. Bei Adenomen >2 cm besteht die Gefahr der Entartung. Bei fehlendem Rückgang ist daher die chirurgische Entfernung angebracht.

Hämangiome

Vorkommen. Betroffen sind überwiegend Frauen. Prävalenz in der allgemeinen Bevölkerung 0,5–7,0%.

Klinik. Häufige, meistens kleine Lebertumoren, die mitunter multipel auftreten. Die Entdeckung ist in der Regel ein sonographischer Zufallsbefund. Identifizierung durch MRT oder kontrastverstärkte CT.

Therapie. Eine Resektion kommt nur bei ungewöhnlich großen Exemplaren in Betracht.

Fokale noduläre Hyperplasie (FNH)

Vorkommen. Hauptsächlich bei Frauen auftretender knotiger Tumor mit fibrotischem Kern und sternförmigen Ausläufern, der einen Durchmesser von >15 cm erreichen kann. Das Tumorgewebe weist atypische Hepatozyten, Kupffer-Zellen und Gallen-

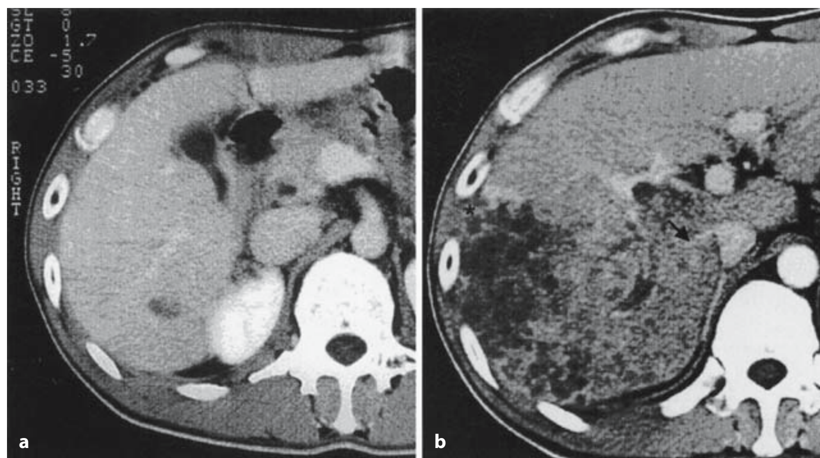


Abb. 4.49. Schnell wachsendes hepatozelluläres Karzinom bei einem jüngeren südostasiatischen Patienten mit HBs-Antigenpersistenz. **a** 2 cm großer Herd im rechten Leberlappen, **b** nach 15 Monaten hat das Karzinom trotz 5 arterieller Chemoembolisationen den rechten Leberlappen weitgehend ersetzt und die Interkostalmuskulatur (Stern) und die V. cava (Pfeil) infiltriert (aus Internist 2/2000)

gangsepithel auf. Kontrazeptiva sind nicht die Ursache, sollen aber die Größenzunahme begünstigen.

Klinik. Große Tumoren können zu Druckgefühl im rechten Oberbauch und Blutungen führen.

Diagnostik. Im ^{99m}Technetium-Scan stellt sich wegen der Speicherung in den Kupffer-Zellen ein Hot Spot dar. Weitere Klärung bringen Spiral-CT und MRT. Der Sonographiebefund ist mehrdeutig.

Therapie. Kontrazeptiva absetzen. Resektion nur in symptomatischen Fällen.

4.7.10 Maligne Lebertumoren

Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

Vorkommen. Die Inzidenz ist hauptsächlich an die Verbreitung der Hepatitis B gebunden. Sehr hoch ist sie deshalb in den Endemiegebieten Asiens und Afrikas, wo das HBV bereits perinatal übertragen wird. Auf 100.000 Einwohner erkranken dort pro Jahr bis 500 Personen, während es in westlichen Ländern nur 2,4/100.000 sind (Abb. 4.49). Etwa 90% der Patienten mit HCC sind HBV-infiziert und über 80% haben eine Zirrhose. Nicht geringer ist das HCC-Risiko für HCV-Infizierte im Zirrhosestadium. Das HCV wird aber erst bei Erwachsenen durch Bluttransfusionen und Injektionen übertragen. Das HCC ist auch mit alkoholischer Leberzirrhose (Abb. 4.50) und Hämochromatose assoziiert.

Pathogenese. Für die Tumorgenese bei HBV-Infizierten spielt die Integration der HBV-DNS in das Genom der Hepatozyten eine wichtige Rolle. In China ist das mutagene Schimmelpilzprodukt Aflatoxin B weit verbreitet. Die Karzinogenese durch HCV

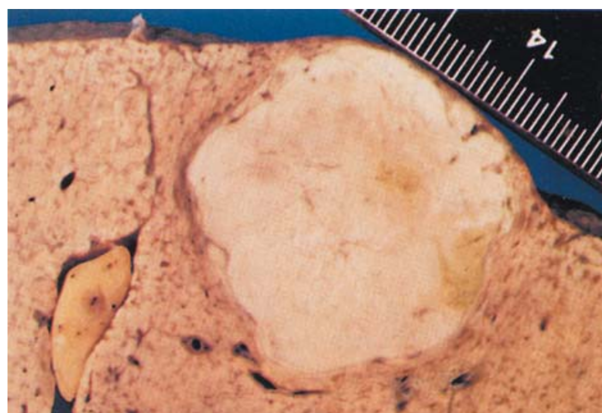


Abb. 4.50. Uninoduläres umkapseltes hepatozelluläres Karzinom in einer feinknotigen alkoholischen Leberzirrhose (aus Internist 10/1997)

ist ungeklärt. Genetisches Material wird nicht übertragen. Wie bei vielen anderen Karzinomen kann das Tumorsuppressorgen p53 durch Mutation inaktiviert sein.

Klinik. Meistens erst im fortgeschrittenen Stadium treten Anorexie, Gewichtsverlust, rechtsseitige Oberbauchschmerzen, Aszites und Fieber auf. Durch die bei Zirrhosepatienten gebotenen regelmäßigen sonographischen Kontrollen werden Karzinome zunehmend häufiger im asymptomatischen Frühstadium erfasst. Vereinzelt kommt es zu paraneoplastischen Syndromen mit Erythrozytose, Hyperkalzämie, Hypercholesterinämie, Hypoglykämie oder Dysfibrinogenämie.

Diagnostik. Sonographischer Verdacht bei unscharf begrenzten Herden mit hyperdensem Echomuster. Weitere Abklärung mittels Spiral-CT, MRT und Arteriographie. Die gezielte Biopsie

wird wegen möglicher Aussaat von Tumorzellen im Stichkanal zurückhaltend eingesetzt. Im Serum ist das Alphafetoprotein (AFP) bei 70–80% der Patienten stark erhöht (>500 µg/l).

Therapie. Nur wenige Patienten haben einen resezierbaren Tumor. Bei einer Läsion von ≤5 cm Durchmesser oder bis zu 3 Läsionen von ≤3 cm Durchmesser ist eine Lebertransplantation erfolgversprechend. Mit systemischer Chemotherapie ist nichts auszurichten. Als Palliativmaßnahme kommt die Chemoembolisation mit Adriamycin und Lipiodol über die Leberarterie in Betracht.

Prognose. Unbehandelt sterben die Patienten innerhalb von 3–6 Monaten. Nach Resektion im Gesunden oder Lebertransplantation kann die 5-Jahresüberlebensquote 50% erreichen.

Seltene primäre Lebermalignome

Fibrolamelläre Karzinome

Variantes, langsam wachsendes Leberzellkarzinom, mit guter Abgrenzung und fibrösen Lamellen, das bei jungen Erwachsenen ohne Leberzirrhose vorkommt. Zu behandeln durch Resektion oder Lebertransplantation mit einer 5-Jahresüberlebensrate von >50%.

Hepatoblastome

Solitäre Tumoren des Kindesalters mit hohen AFP-Werten. Mit relativ guter Prognose zu resezieren.

Epitheloides Hämangioendotheliom

Semimaligner, nicht vaskularisierter Tumor des frühen Erwachsenenalters, der Oberbauchbeschwerden verursacht. Lungen- und Knochenmetastasen kommen vor. Auf die Leber beschränkte Geschwülste können mit Resektion oder Lebertransplantation behandelt werden.

4.7.11 Cholelithiasis

Prävalenz. In europäischen Populationen nimmt die Cholelithiasis zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr von 2,3–4,9% auf 6,7–18% zu und erreicht zwischen dem 50. und 75. Lebensjahr 14,4–37%. In mehr als 50% der Fälle sind Frauen betroffen. Die mit Abstand höchste Prävalenz findet sich in Norwegen, die niedrigste in Asien und Afrika. Sehr umfangreiche sonographische Feldstudien liegen allerdings nicht vor. In der Bundesrepublik Deutschland ist mit mehreren Millionen Gallensteinträgern zu rechnen.

Klassifizierung. Man unterscheidet die folgenden 3 Haupttypen von Gallensteinen:
- **Cholesterinsteine:** Häufigkeitsanteil >80%. Überwiegend aus kristallisiertem Cholesterinmonohydrat zusammengesetzt, mit einem Kristallisationskern aus muzinöser Matrix. Kleinere Bestandteile: Unkonjugiertes Bilirubin und Calciumphosphat. Letztes ergibt erst bei einem Anteil >15% Schattengebung im Röntgenbild.
- **Schwarze Pigmentsteine:** Sie enthalten Calciumsalze von unkonjugiertem Bilirubin, Calciumphosphat und Calciumcarbonat in einer muzinösen Glykoproteinmatrix. Der Cholesterinanteil liegt unter 20%. Der Calciumgehalt bewirkt Schattengebung im Röntgenbild.
- **Braune Pigmentsteine:** Charakteristisch ist die Zusammensetzung aus bakteriellen Zersetzungsprodukten der Gallenlipide, Calciumsalze aus unkonjugiertem Bilirubin und Fettsäuren, zusätzlich aus präzipitiertem Cholesterin.

Pathogenese.
Cholesterinsteine: Das Primäre bei ihrer Entstehung ist eine Cholesterinhypersekretion in die Galle. Diese führt zur Hypomotilität der Gallenblase (ungenügende Füllung und Kontraktilität) und zu gesteigerter Muzinsekretion des Gallenblasenepithels. Dadurch fließt mehr Galle direkt in den Darm, was eine gesteigerte bakterielle Bildung von sekundären Gallensäuren zur Folge hat. Von diesen bewirkt das hydrophobe Deoxycholat eine vermehrte Cholesterinsekretion, womit sich ein Circulus vitiosus schließt. Das Deoxycholat begünstigt auch die Ausfällung des Cholesterins in der übersättigten stagnierenden Blasengalle, das zunächst oft in Form des Sludge geschieht, einer viskösen Mischung aus Mucinen und kleinen Cholesterinkristallen. Nachweislich ist die Cholesterinübersättigung der Galle meistens nicht auf eine verminderte Sekretion von Gallensäuren und Phospholipiden zurückzuführen. Die Hypomotilität und ein erhöhter Muzingehalt der Gallenblase wird mit einer Anreicherung von freiem Cholesterin am Blasenepithel erklärt.

Für eine **Cholesterinhypersekretion** gibt es diverse **Kausalfaktoren:**
- **Östrogene:** Durch Hochregulation der LDL-Rezeptoren steigern sie den Input von Cholesterin in die Hepatozyten und damit die Cholesterinausscheidung in die Galle. Mit Cholesterinsteinen assoziiert ist die gesteigerte Östrogenproduktion in der Pubertät und der Schwangerschaft und die exogene Zufuhr als Kontrazeptiva und in der Postmenopause. Progesteron (Schwangerschaft, Kontrazeptiva) steigert das Risiko der Konkrementbildung, weil es eine Hypomotilität der Gallenblase bewirkt.
- **Fettsucht und schneller Gewichtsverlust:** Beide sind mit einem hohen Risiko für Gallensteinbildung verbunden. Bei Fettsucht ist die Cholesterinsynthese gesteigert, wahrscheinlich durch erhöhte Aktivität der HMG-CoA-Reduktase. Bei rapider Gewichtsabnahme wird die Galle durch Zunahme der Synthese und Nettosekretion von Cholesterin lithogen. Hinzu kommt infolge geringer Fettzufuhr eine Gallenblasenstase mit herabgesetzter Rezirkulation der Gallensäuren.
- **Alter:** Im Alter geht die Gallensäurebildung aus Cholesterin allmählich zurück, da die Aktivität des Schlüsselenzyms Cholesterin-7-α-Hydroxylase abnimmt. Die Relation Gallen-

säuren zu Cholesterin nimmt ab und macht die Galle lithogen.

- **Intestinale Hypomotilität:** Bei Diabetikern mit autonomer Dysfunktion begünstigen verzögerte Darmpassage und herabgesetzte Kontraktilität die Entstehung von Gallensteinen. Im Darm wird vermehrt Deoxycholat gebildet, das die Cholesterinpräzipitation fördert.
- **Diät:** Der Cholesteringehalt der Nahrung ist auf die Cholesterinsekretion der Leber und die Lithogenität der Galle ohne Einfluss, da das meiste Cholesterin endogen gebildet wird.
- **Hyperlipidämie:** Hypercholesterinämien sind ohne Einfluss, da die Cholesterinaufnahme in die Hepatozyten durch das Defizit an LDL-Rezeptoren gebremst wird. Im Gegensatz dazu ist das Gallensteinrisiko bei Hypertriglyzeridämie erhöht, weil die Hepatozyten für die Bildung von VLDL vermehrt Cholesterin synthetisieren. Außerdem haben Patienten mit familiärer Hyperlipämie eine Gallensäurenmalabsorption und folglich einen verkleinerten Gallensäurepool.
- **Genetische Faktoren:** Ethnische Unterschiede in der Häufigkeit von Cholesterinsteinen und das familiäre Vorkommen in verschiedenen Populationen weist auf genetische Kausalfaktoren hin. An den Kandidatengenen der Gallensäurentransportproteine konnten aber keine Mutationen festgestellt werden. Der Apolipoprotein-Genotoyp E4 ist mit einer Cholesterinübersättigung der Galle und starker Tendenz zur Steinbildung assoziiert. Man findet eine beschleunigte Aufnahme von Chylomikronen-Remnants in die Leber. Welchen Effekt das auf die Steinbildung hat, ist ungeklärt.

Schwarze Pigmentsteine: Sie entstehen bei hämolytischen Anämien und Alkoholismus infolge gesteigerter Sekretion von konjugiertem Bilirubin durch die Leber. Nach der bakteriellen Dekonjugation im Darm wird eine Fraktion des unkonjugierten Bilirubins in Gegenwart von Gallensäuren im Kolon zur enterohepatischen Zirkulation rückresorbiert. Bei hohem Gehalt der Galle an konjugiertem Bilirubin wächst der rezirkulierende Pool des unkonjugierten Bilirubins, das in der Galle nur begrenzt von Lipidvesikeln in Lösung gehalten wird. Schließlich kommt es in der übersättigten Galle zur Präzipitation von weitgehend unlöslichem Calciumbilirubinat. Unter Bedingungen erhöhter Gallensalzausscheidung ins Kolon (Morbus Crohn), kann der zirkulierende Pool des unkonjugierten Bilirubins auch ohne vermehrten endogenen Bilirubinanfall eine Größe erreichen, die zur Pigmentsteinbildung führt, zumal die Gallensäurenrückresorption herabgesetzt ist.

Braune Pigmentsteine: Voraussetzung für die Entstehung dieses gemischten Steintyps ist eine Abflussbehinderung in den extrahepatischen Gallenwegen, kombiniert mit bakterieller Infektion. Bakterienenzyme dekonjugieren Gallensäuren und Bilirubin und verschlechtern so die Löslichkeit der Gallenlipide. Freie Gallensäuren, unkonjugiertes Bilirubin und Fettsäuren schlagen sich als Calciumsalze nieder, und unlöslich gewordenes Cholesterin präzipitiert.

Klinik.

Asymptomatische Gallensteine: Wahrscheinlich sind mehr als die Hälfte der Gallensteinträger asymptomatisch, und die meisten von ihnen bleiben es für Jahre bis Jahrzehnte. Dagegen neigen symptomatische Gallensteinpatienten häufig zu Rezidiven und Spätkomplikationen.

Gallenkolik: Ursache ist eine meist reversible Obstruktion des Zystikus durch einen Gallenstein, die zum Gallenstau und akutem Druckanstieg in der Gallenblase führt. Auslösend ist oft eine große fettreiche Mahlzeit, die eine intensive Gallenblasenkontraktion induziert. Auch rhythmische Erschütterungen des Abdomens können ein Konkrement in den Zystikus treiben.

Es resultiert ein Anfall von heftigsten dumpfen Oberbauchschmerzen, die unter dem rechten Rippenbogen lokalisiert werden. Der Schmerz kann in die rechte Schulter und zum linken Oberbauch ausstrahlen (Pankreatitisverdacht). Es ist kein wellenförmiger, sondern ein Dauerschmerz, der mehrere Stunden andauern kann und manchmal mit Übelkeit und Erbrechen einhergeht. Die gestaute Gallenblase (Hydrops) ist oft gut zu tasten und äußerst druckempfindlich. Fieber weist auf eine begleitende Cholezystitis hin.

Intervallsymptome: Zwischen Koliken, oft auch nicht vorhanden. Mitunter Völlegefühl nach dem Essen, Druckgefühl im Oberbauch, Flatulenz, Fettintoleranz, dyspeptische Beschwerden durch Zitrusfrüchte und blähende Gemüse.

Komplikationen. Akute und chronische Cholezystitis, Schrumpfgallenblase, Choledocholithiasis mit Verschlussikterus oder Pankreatitis, Gallenblasenkarzinom.

Diagnostik.

Sonographie: Standardverfahren zum Konkrementnachweis in der Gallenblase (Schallschatten) und Erkennung der Gallenwegsstauung (Abb. 4.51). Choledochussteine werden optimal mit der endoskopischen Sonographie erfasst. Bei Cholezystitiden ist die Gallenblasenwand verdickt und dreigeschichtet.

CT und MRT: Ermöglichen den sicheren Nachweis von Gallenblasenkonkrementen (Abb. 4.52).

MRCP: Mit der Magnetresonanz-Cholangio-Pankreatographie lassen sich ohne Kontrastmittel und Strahlenbelastung Gallenblase und Gallenwege mit gutem Kontrast komplett darstellen.

Röntgenuntersuchungen: Die Übersichtsaufnahme klärt, ob Gallensteine schattengebend sind oder nicht. Die orale Cholezystographie und die intravenöse Cholangiographie mit jodhaltigen Kontrastmitteln werden praktisch nicht mehr durchgeführt.

Endoskopische retrograde Cholangiopankreatographie (ERCP): Exploration des Choledochus zum Nachweis bzw. Ausschluss einer Choledocholithiasis.

Laboruntersuchungen: Bei unkomplizierter Gallenkolik sind **keine pathologischen Werte** zu erwarten. Dagegen werden **Komplikationen** angezeigt:

- erhöhte BKS und Leukozytose bei Cholezystitis

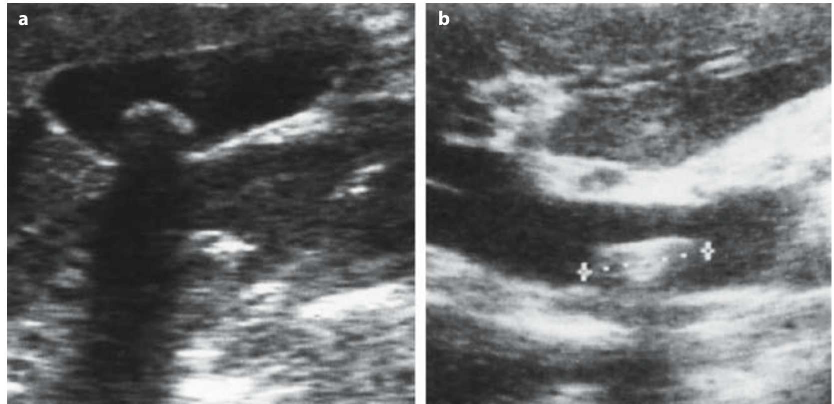


Abb. 4.51. Sonographischer Nachweis von Gallenkonkrement. **a** Konkrement im Gallenblasenlumen mit echoreicher Struktur und typischem dorsalen Schallschatten, **b** großes obstruierendes Konkrement im Ductus choledochus, der aufgestaut ist (aus Internist 5/2003)

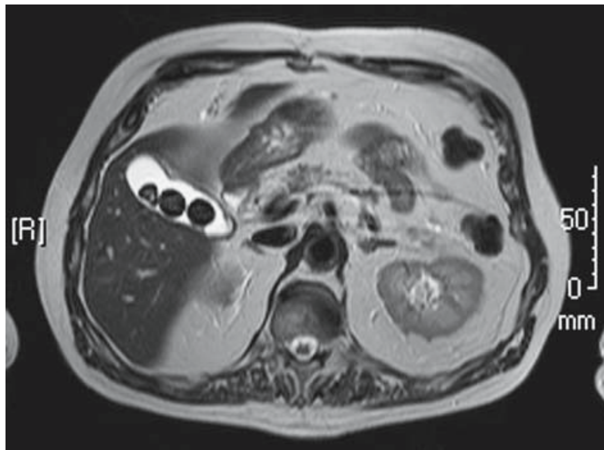


Abb. 4.52. MRT-Bild mit 3 Konkrementen in der Gallenblase und Nierentumor links (Sammlung Dr. Schneider, ATOS-Klinik Heidelberg)

- Anstieg von Bilirubin, alkalischer Phosphatase und γGT bei Cholestase
- erhöhte Werte für Amylase und Lipase bei Begleitpankreatitis.

Therapie.

Asymptomatische Gallensteine: Wenn anamnestisch nie Beschwerden bestanden, erfolgt in der Regel keine Therapie.

Gallenkolik: Schmerzbekämpfung, zunächst mit einem **Spasmolytikum:** N-Butylskopolamin (20 mg i.v.), Metamizol (1–2,5 g i.v.) oder Nitroglycerin (0,8–1,2 mg sublingual). Bei ungenügender Schmerzstillung sind **Opioide** indiziert: Buprenorphin (0,3 mg i.v. alle 6 Stunden) oder Nalbuphin (10 mg i.v. oder i.m.).

! Morphin ist kontraindiziert, da 10 mg den Sphinkter Oddi für 2 Stunden kontrahiert und den Druck im Gallengang innerhalb von 15 Minuten auf das Zehnfache erhöht. Atropin hebt diesen Effekt ungenügend auf.

Cholezystektomie: Indiziert bei rezidivierenden Beschwerden und Koliken, kleinen potenziell wandernden und sehr großen Steinen. Eine dringliche Indikation besteht bei Komplikationen (Cholezystitis, Pankreatitis).

- **Laparoskopische Cholezystektomie:** Mit der minimalinvasiven Methode werden primär 80–90% der Patienten operiert. **Vorteile:** Kurze Liegedauer (1–2 Tage), minimale postoperative Beschwerden, schnelle Mobilisierung, kosmetische Vorzüge. **Nachteil:** Meistens längere Narkosedauer. Die Konversion zum offenen Verfahren wird bei technischen Schwierigkeiten, Komplikationen (Blutungen, Gallenblasen- oder Darmverletzungen) und unklaren anatomischen Verhältnissen erforderlich, etwa in 5% der Fälle. Operationsletalität des elektiven Eingriff bei Patienten bis 60 Jahren 0,1%, im höheren Alter erheblich steigend. Bei akuter Begleitcholezystitis muss innerhalb von 72 Stunden operiert werden.
- **Laparoskopische Gallengangsexploration (LCBDE), Choledochotomie und Steinextraktion:** Die Exploration erfolgt mittels Röntgendurchleuchtung nach Kontrastmittelinjektion durch den Zystikus. Kleine Konkremente werden in den Darm gespült, größere mit einem Korb extrahiert, den man mit einem Führungsdraht durch den Cholangiographiekatheter einführt. Die Steinextraktion kann auch nach Choledochostomie erfolgen. Das Verfahren konkurriert mit der ERCP und der endoskopischen Sphinkterotomie.
- **Offene Cholezystektomie mit Choledochusrevision:** Die Indikation für diese konservative Methode ist hauptsächlich bei postoperativen Verwachsungen gegeben, auch in Fällen von starker Cholezystitis und beim Empyem.

Postcholezystektomiesyndrom

Definition. Fortbestehende oder neu aufgetretene Beschwerden nach Cholezystektomie.

Ursachen.

Chirurgische Komplikationen: Zurückgelassener Choledochusstein, Steinrezidiv, übersehene oder postoperativ entstandene

Papillenstenose, Wundinfektionen, langer Zystikusstumpf, Verwachsungen, Cholangitis.

Krankheitszustände außerhalb der Gallenwege: Diesbezügliche Beschwerden bestanden meistens schon vor der Operation und wurden irrtümlicherweise der Cholelithiasis zugeschrieben. In Betracht kommen: Aerophagie, gastroösophagealer Reflux, Hiatushernie, peptisches Ulkus, Pankreatitis, irritables Kolon, chronische Appendizitis.

Diagnostik. Exploration der Gallenwege und gründliche gastroenterologische Untersuchung.

Therapie. Nach Ursache. Auch psychogene Störungen sind zu berücksichtigen.

4.7.12 Akute Cholezystitis

Ätiologie und Pathogenese. Der Entzündung der Gallenblasenwand liegt in 90% der Fälle eine Cholezystolithiasis zugrunde. Stasebedingt kommt es zur aufsteigenden Infektion der Gallenblase mit Darmbakterien. Gleichzeitig wird die Gallenblase infolge gesteigerter Sekretion gedehnt, was zu einer ischämischen Wandschädigung führen kann. In 10% der Fälle sind keine Konkremente nachzuweisen. Auch hier ist eine Stase mit Sekundärinfektion zu vermuten. Einige Patienten haben eine sog. »Erdbeergalle« , das sind stippchenförmige Ablagerungen von Cholesterinestern in den Makrophagen der Blasenwand.

Klinik. Starke Schmerzen im Gallenblasenbett unter dem rechten Rippenbogen, das äußerst druckempfindlich ist. Abwehrspannung spricht für Penetration. Meist treten Übelkeit und Erbrechen auf. Rasch entwickelt sich Fieber.

Komplikationen. Es handelt sich um eine durchaus bedrohliche Erkrankung, denn kurzfristig kann es zu einer gedeckten oder freien Perforation in die Bauchhöhle oder in Darmschlingen kommen, begleitet von einer schweren Sepsis.

Diagnostik.
Sonographie: Sichert die Diagnose durch den Nachweis einer Verdickung der Gallenblasenwand mit einem typischen pericholezystitischen Flüssigkeitssaum: Dreischichtung (Abb. 4.53). Zugleich erfasst sie vorhandene Konkremente und Erweiterungen des Choledochus.

Laboruntersuchungen: Als Indikatoren der Entzündung sind Leukozytose, beschleunigte Blutsenkung und erhöhtes CRP zu finden.

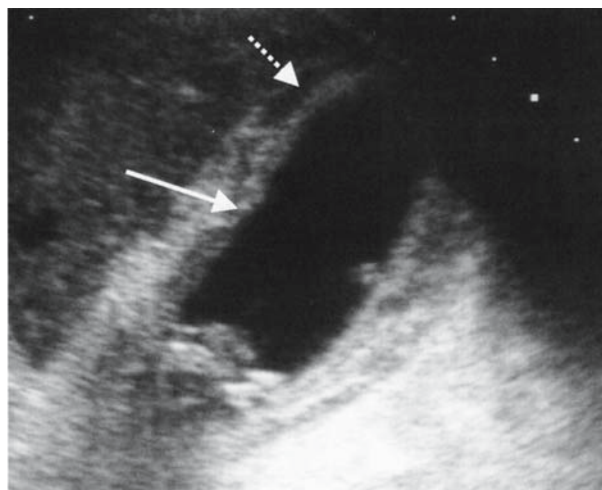


Abb. 4.53. Sonographischer Nachweis einer akuten Cholezystitis mit verdickter Gallenblasenwand (→) und Flüssigkeitssaum um die Gallenblase (– – →) (aus Internist 5/2003)

Therapie.
Allgemein: Dringliche Klinikeinweisung. Dort Nahrungskarenz, Magenablaufsonde, parenterale Flüssigkeitszufuhr, Kreislaufüberwachung, nach Bedarf Analgesie.

Antibiotika: Ciprofloxacin oder ein Breitspektrumpenicillin intravenös. Damit ist eine vorübergehende Besserung, aber keine Abheilung zu erwarten. Komplikationsgefahr besteht vor allem bei Steingallenblasen.

Cholezystektomie: Diese soll möglichst 24–48 Stunden nach der Aufnahme (frühelektiv) erfolgen, um eine Perforation zu verhüten. Solange keine peritonitischen Zeichen bestehen, wird der Eingriff meistens laparoskopisch durchgeführt.

4.7.13 Chronische Cholezystitis

Ätiologie und Pathogenese. Hauptursache ist die Cholezystolithiasis (90% der Fälle). Sie bewirkt eine chronische Entzündung durch mechanische Irritation, rezidivierenden Zystikusverschluss mit Stase und Sekundärinfektion. Weitere Ursachen sind hämatogene und lymphogene Infektionen, Parasitenbefall (Ascariden, Lamblien), Reflux von Pankreassekret, allergische Reaktionen, funktionelle Entleerungsstörungen.

Klinik. Druckgefühl und Schmerzen im Oberbauch, Blähungen, Flatulenz, intermittierende Gallenkoliken, Fettintoleranz.

Komplikationen. Schleichende Cholangitis und Cholangiohepatitis, Penetration mit Steinabgang ins Kolon. Akute Exazerbation (► Kap. 4.7.12).

Diagnostik. Druckempfindlichkeit der Gallenblasenregion ohne Abwehrspannung, gelegentlich Hydrops. Nicht selten Blutsenkungsbeschleunigung, auch Leukozytose. Häufig negatives orales Cholezystogramm. Steinnachweis siehe ▶ Kap. 4.7.11.

Differenzialdiagnostik. Ähnliche Beschwerden wie bei der nichtentzündlichen Cholesterose mit Cholesterinablagerung in der Schleimhaut. Ferner bei Gallenblasendivertikeln, peptischem Ulkus, chronischer Appendizitis, Kolondivertikulitis, Morbus Crohn, irritablem Kolon.

Therapie.
Symptomatische Behandlung: Schmerzbekämpfung, Diät evtl. Antibiotika.

Cholezystektomie: Einzige kurative Maßnahme.

4.7.14 Cholangitis

Ätiologie und Pathogenese.
Cholangitis durch aszendierende Infektion: Erreger zu 90% Aerobier (E. coli, Klebsiellen, Proteus), zu 10% Anaerobier (Clostridien, Bacteroides). Vorkommen bei:

- **Störungen des Gallenabflusses:** Choledocholithiasis mit entzündlicher Papillenstenose, Tumoren der Papille oder des Pankreaskopfes, Verengung des Choledochus (Narbenstriktur, Tumor, Kompression durch papillennahes Duodenaldivertikel. Ein akuter inkompletter Steinverschluss führt fast immer, ein langsamer Tumorverschluss selten zur Cholangitis.
- **Reflux von Darminhalt in die Gallenwege:** Nach Papillotomie und Choledochoduodenostomie.

Hämatogene Cholangitis: Kommt bei Salmonelleninfektionen vor.

Ostasiatische Cholangiohepatitis: Durch Leberegelbefall. Sekundäre Stein- und Narbenbildung kommen vor.

Primär sklerosierende Cholangitis (PSC): Wahrscheinlich autoimmunologische Entzündung und Vernarbung der intra- und extrahepatischen Gallenwege. Es besteht eine genetische Disposition durch den Haplotyp HLA A1-B8-D3. Etwa 80% der Patienten mit PSC entwickeln eine Colitis ulcerosa. Umgekehrt tritt bei 10% der Patienten mit Colitis ulcerosa eine PSC auf.

Klinik.

Akute Cholangitis

Bei Steinbefall oft kolikartige Schmerzen, gefolgt von Ikterus und hohem Fieber. In anderen Fällen, manchmal auch bei Konkrementen, weniger heftige Schmerzen.

Laborbefunde: Alkalische Phosphatase und ãGT deutlich, Bilirubin und Transaminasen mäßig erhöht. Bei Totalverschluss verlängerte Prothrombinzeit.

Sonographie: Nachweis eines erweiterten Gallenganges, Steine sind aber schlecht zu sehen.

ERCP, MRCP oder perkutane transhepatische Cholangiographie (PTC): Zur weiteren Abklärung indiziert.

Bei Fieber sollte eine Bakteriämie erfasst oder ausgeschlossen werden.

Komplikationen: Leberabszesse, gramnegative Sepsis mit disseminierter intravaskulärer Gerinnung, Endotoxinschock, Nierenversagen.

Chronische Cholangitis

Rezidivierende subfebrile Temperaturen, Subikterus, vergrößerte Leber.

Laborbefunde: Erhöhte Cholestaseenzyme.

Sonographie: Oft sind Choledochuskonkremente oder eine andere Abflussbehinderung nachzuweisen.

Primär sklerosierende Cholangitis

Zu ungefähr 70% sind Männer im mittleren Lebensalter betroffen. Der Prozess beginnt mit Degeneration und lymphozytärer Infiltration des Gallengangsepithels und schreitet über eine Entzündung zur Vernarbung fort. Intrahepatisch kommt es von den entzündeten Periportalfeldern aus zur Leberzirrhose mit Ikterus, extrahepatisch zu Strikturen des Choledochus.

Laborbefunde: Im Gegensatz zur primären biliären Zirrhose treten keine antimikrosomalen Antikörper (AMA) auf.

Leberbiopsie und Choledochusdarstellung: Führen zur Diagnose.

Komplikationen: Erheblich ist die Gefahr eines sekundären cholangiozellulären Karzinoms (CCC), das bei langjährigem Verlauf in 8–15% der Fälle vorkommt. Treffsichere Methoden zur Früherkennung sind leider nicht bekannt.

Therapie.
Akute Cholangitis: Nahrungskarenz, Magensonde, parenterale Ernährung. Hochdosierte Antibiotika intravenös (Ciprofloxacin, Cefotaxim). Endoskopische Choledochusdrainage, Steinextraktion nach Papillotomie. Alternativ kommt eine laparoskopische Cholezystektomie mit Choledochusrevision in Betracht. Bei Tumorverschluss muss offen operiert werden. Vorher kann der Choledochus endoskopisch durch transpapilläre Schienung entlastet werden.

Chronische Cholangitis: Bei Steinbefall laparoskopische Cholezystektomie mit Choledochusrevision. Endoskopische Steinentfernung nach Papillotomie schließt Rezidive nicht aus.

Primäre sklerosierende Cholangitis: Immunsuppressiva und Glukokortikoide sind von geringer Wirkung und halten den Verlauf nicht auf. Eine vorübergehende Besserung ist mit Ursodeoxycholsäure zu erzielen. Endoskopisch kann eine Dilatation von erreichbaren Stenosen mit Implantation von Kunstoffstents und 4-wöchigem Wechsel erfolgreich sein. Die einzige definitive Therapie besteht in der Lebertransplantation.

4.7.15 Tumoren der Gallenwege

Gallenblasenpolypen

Bei sonographischer Untersuchung werden sie in etwa 4% der Fälle gefunden. Die meisten sind kleiner als 5 mm und entzündlicher Genese. Unter den neoplastischen dominieren Adenome, deren Tendenz zur malignen Entartung gering ist. Eine Cholezystektomie wird bei Polypen mit einem Durchmesser von ≥ 10 mm empfohlen.

Gallenblasenkarzinom

Vorkommen. Relativ selten. Zu 90% mit Cholelithiasis assoziiert, in 1% der resezierten Gallenblasen anzutreffen. Häufigkeitsgipfel im 7. Lebensjahrzehnt. Frauen 4-mal häufiger betroffen als Männer.

Klinik. Tumorwachstum in der funktionslosen Steingallenblase oft lange Zeit latent und beim Auftreten von Symptomen bereits bis zur Inoperabilität fortgeschritten. Oft wird der Tumor anlässlich der Cholezystektomie wegen Lithiasis entdeckt. Ansonsten erfolgt die Manifestation mit anhaltendem rechtsseitigem Oberbauchschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust, Ikterus und rezidivierender Cholezystitis.

Diagnostik. Tastbarer Tumor. Erfassung durch Sonographie, die auch ein Übergreifen auf die Leber erkennen lässt. Das orale Cholezystogramm ist negativ. Die Ausdehnung wird mittels CT bestimmt.

Therapie. Bei der Cholezystektomie zufällig gefundene Tumoren bedürfen keiner weiteren Maßnahmen, wenn sie auf die Gallenblase beschränkt sind. Fortgeschrittene Tumoren erfordern eine Radikaloperation mit Teilresektion des Choledochus und Lymphknotenentfernung. Chemo- und Radiotherapie verbessern die Prognose nicht. Die 5-Jahresüberlebensrate bei Frühkarzinomen beträgt 80–90%, in fortgeschrittenen noch operablen Fällen bis 40%.

Cholangiokarzinom

Vorkommen. In der westlichen Welt beträgt die jährliche Inzidenz 1,5/100.00. Erhöhte Disposition besteht bei primär sklerosierender Cholangitis (9–20%) und Cholangitis durch chinesischen Leberegel (Clonorchis sinensis).

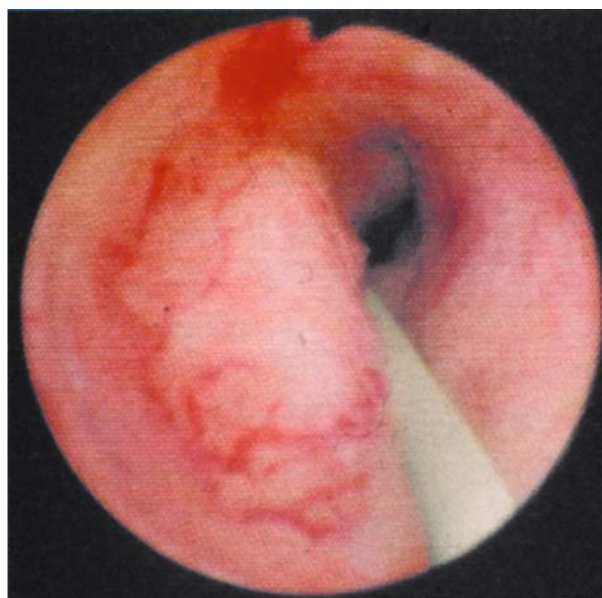
Pathologie. Es handelt sich um Adenokarzinome vom nodulären oder sklerosierenden Typ. Letzterer breitet sich in der Wand aus, bevor er das Lumen verengt. Die Tumoren entwickeln sich im unteren, mittleren oder oberen Drittel, in mehr als der Hälfte der Fälle an der Leberpforte, wo sich linker und rechter Ductus hepaticus zum Ductus hepaticus communis vereinigen (Klatskin-Tumor).

Klinik. Sehr suspekt ist ein schmerzlos entstandener Verschlussikterus mit gestauter tastbarer Gallenblase (Courvoisier-Zeichen). Hinzu kommen Gewichtsverlust, Schwäche und Juckreiz.

Diagnostik. Lokalisation des Verschlusses am schonendsten mit der MRT-Cholangiographie. Etabliert ist weiterhin die endoskopisch-retrograde Cholangiographie (ERC). Gesteigert wird die Sensitivität durch die Cholangioskopie mit Biopsie (◘ Abb. 4.54). Sonographisch ist die Gallenstauung nachzuweisen und durch endoskopische Sonographie ein Choledochuskonkrement sicher auszuschließen. Ein Pankreaskopfkarzinom ist mittels CT abzugrenzen. Erhöht sind die Tumormarker CA19-9 und CEA. Angestiegen sind Bilirubin, alkalische Phosphatase und γGT. Bei distalen Tumoren ist eine endoskopische Biopsie möglich.

Therapie.
Kurativ: Tumoren des distalen Drittels sind in 10–60% der Fälle operabel (Whipple-Operation) und relativ häufig kurabel. Tumoren des mittleren Drittels werden mit Cholezystektomie, Choledochusresektion und Hepatikojejunostomie behandelt. Die Tumoren an der Hepatikusgabel sind am schwierigsten zu entfernen, oft nur mit Hemihepatektomie. Die 5-Jahresüberlebenszeit bei resezierten Tumoren des distalen und mittleren Drittels beträgt 30–45%. Bei proximalen Tumoren beträgt die mittlere Überlebenszeit 2 Jahre.

Palliativ: Bei inoperablen Tumoren verlangt der Ikterus eine Drainage der Galle (endoskopisch oder transhepatisch mittels Stent). Mit Cisplatin und 5-Fluorourazil sind Tumorverkleinerungen zu erzielen.



◘ **Abb. 4.54.** Cholangioskopisches Bild eines Cholangiokarzinoms mit intraluminalem Tumorwachstum und prominenten Tumorgefäßen (aus Internist 1/2004)

4

4.8 Pankreas

Exkretorische Pankreassekretion
Enzymsekretion
Sekretion von Natriumbikarbonat und Wasser
Regulation der Pankressekretion

Untersuchungsmethoden
Exkretorische Pankreasfunktion
- Sekretin-Pankreozymin-(Sekretin-CCK-)Test
- PABA-Peptid-Test
- Stuhluntersuchung auf Nahrungsreste
- Entgleisung der Enzymsekretion

Inkretorische Pankreasfunktion
- Nüchternblutzucker/Oraler Glukosetoleranztest
- Radioimmunologische Hormonbestimmungen

Bildgebende Verfahren
- Sonographie
- CT-Scan/Spiral-CT
- MRT
- MRCP/ERCP
- Selektive Angiographie

Erkrankungen
Akute Pankreatitis
Chronische Pankreatitis
Pankreaskarzinom
Endokrine Pankreastumoren
- Insulinom
- Gastrinom (Zollinger-Ellison-Syndrom)
- Vipom (Verner-Morrison-Syndrom)
- Glukagonom
- Somatostatinom

4.8.1 Exkretorische Pankreassekretion

Enzymsekretion

Bildungsort sind die Azinuszellen, in denen die Enzyme oder Proenzyme in dichten Zymogengranula gespeichert werden. Die Sekretion erfolgt unter dem Einfluss von Cholezystokinin (CCK).

Proteolytische Proenzyme

Dazu gehören Trypsinogen (Hauptkomponente), Chymotrypsinogen, Procarboxypolypeptidasen A und B, Proelastasen. Bildungsort sind die Azini. Nach der Sekretion in das Duodenum werden der Proenzyme am Bürstensaum des Epithels durch das Enzym Enterokinase durch Abspaltung kleiner Peptide in die aktive Form zu Trypsin, Chymotrypsin Carboxypolypeptidasen und Elastasen transformiert. Sobald Trypsin entstanden ist, nimmt es an der Transformation der anderen Proenzyme teil, so dass alle Enzyme schnell für die Eiweißverdauung zur Verfügung stehen.

Protektive Mechanismen: Innerhalb des Pankreas wirken der Trypsinbildung mit ihren potenziell destruktiven Folgen mehrere Faktoren entgegen:
- Enzymsynthese und -ausscheidung erfolgt in der Proenzymform.
- Trennung des aktivierenden Enzyms (Enterokinase) vom Pankreas.
- Trennung der in den Zymogengranula gespeicherten Proenzyme von den Lysosomen der Azinuszellen.
- Niedrige intrazelluläre Calciumkonzentration zur Verzögerung der Trypsinogenaktivierung.

Zur Ausschaltung des dennoch in kleinen Mengen im Pankreas freigesetzten Trypsins tragen bei:
- Co-Sekretion von Trypsinogen mit einem Trypsininhibitor (PSTI).
- Die Selbstverdauung des Trypsins (Autolyse). Gespalten wird dabei eine Kette zwischen den beiden Domänen des Moleküls. Wenn diese Kette an der Spaltungsstelle mutiert ist (wie bei der hereditären Pankreatitis), kann keine Trypsinautolyse stattfinden.
- Synthese von 2 Proteaseinhibitoren in der Leber: α_1-Antitrypsin und α_2-Mikroglobulin. Beide hemmen sofort das aus Azinuszellen und Ductuli austretende Trypsin.

Pankreasamylase

Bildungsort sind die Azini. Das Enzym hydrolysiert Stärke, Glykogen und die meisten anderen Kohlenhydrate außer Zellulose. Es wird in aktiver Form sezerniert.

Fettspaltende Enzyme

Diese werden in den Azini gebildet:
- Pankreaslipase: hydrolysiert Neutralfett
- Cholesterinesterase: hydrolysiert Fettsäureester des Cholesterin
- Phospholipase: spaltet Fettsäuren aus Phospholipiden.

Sekretion von Natriumbikarbonat und Wasser

Das Hauptvolumen des Pankreassekrets stammt aus den proximalen Ductuli, die unter der stimulierenden Wirkung von Sekretin Natriumbikarbonat und Wasser ausscheiden. Zunächst wird durch cAMP-aktivierte Chloridkanäle (CFTR: cystic fibrosis transmembran conductance regulator) Cl^- in das Lumen der Ductuli sezerniert, passiv gefolgt von Na^+ und Wasser. Stimuliert durch Cl^- an der Lumenseite tritt dann ein in der Membran lokalisierter Bikarbonat/Chlorid-Austauscher in Aktion, der im Austausch gegen Chlorid Bikarbonat in das Lumen sezerniert. Nach Sekretinstimulation erreicht die Konzentration des Bikarbonats 145 mval/l. Es dient der Neutralisation der Magensäure und der

Alkalisierung des Dünndarminhalts, die zur optimalen Wirksamkeit der Verdauungsenzyme erforderlich ist. Wenn die primäre Chloridsekretion (wie bei der zystischen Fibrose) durch Mutationen des CFTR gestört ist, wird ein dickflüssiger Pankreassaft sezerniert, der die Ductuli verstopfen kann.

Regulation der Pankreassekretion

Zephale Phase: Wird durch Sinneseindrücke und Vorstellungen ausgelöst. Über den Vagus wird Acetylcholin an den parasympathischen Nervenendigungen des Pankreas freigesetzt. Es stimuliert die Enzymsekretion der Azini in mäßigem Grade, die Wasser- und Elektrolytsekretion jedoch kaum.

Gastrische Phase: Die nervale Stimulation des Pankreas wird nach Eintritt der Speisen in den Magen noch etwas verstärkt.

Intestinale Phase: Hormonale Stimulation der Pankreassekretion:

- **Sekretin-Sekretion:** Erfolgt durch enteroendokrine S-Zellen im Duodenum und proximalen Jejunum. Stimuliert hauptsächlich von der Magensalzsäure, auch von Gallensäure und Nahrungskomponenten (Fettsäuren, Peptide, Ethanol). **Effekt:** Selektive Stimulation der Wasser- und Bikarbonatsekretion des Pankreas.
- **Cholezystokinin-Sekretion:** Erfolgt durch enteroendokrine I-Zellen im Duodenum und proximalen Jejunum. Stimulation durch langkettige Fettsäuren, Peptone, Peptide, teilweise auch durch Magensäure. Eingeschaltet ist der Cholezystokinin-Releasingfaktor (CCK-RP). Er wird im Duodenum sezerniert, aber sofort durch im Duodenalinhalt befindliches Trypsin inaktiviert, wenn keine Speisen aufgenommen wurden. Sobald das Trypsin von Nahrungsproteinen gebunden wird, unterbleibt die Zerstörung von CCK-RP, so dass es die Sekretion von Cholezystokinin stimulieren kann. Cholezystokinin stimuliert selektiv die azinöse Enzymsekretion des Pankreas. Durch exogene Zufuhr von Verdauungsenzymen wird die azinöse Pankreassekretion gedrosselt, ein Effekt, der mit der Inaktivierung des CCK-RP zu erklären wäre.
- **Cholinergischer Tonus:** Er konditioniert die sekretorische Reaktion des Pankreas auf Cholezystokinin. Dieser wird durch Atropin blockiert, wobei die Plasmakonzentration von CCK auf erhöhten Werten bleibt.

4.8.2 Untersuchungsmethoden

Exkretorische Pankreasfunktion

Sekretin-Pankreozymin-(Sekretin-CCK-)Test: Bestimmt wird die maximale Sekretionskapazität des Pankreas nach sukzessiver intravenöser Injektion von Sekretin und Cholezystokinin. Zur Analyse wird das Pankreassekret mit einer Sonde aus dem Duodenum abgesaugt. Zuerst bestimmt man nach Injektion von Sekretin Menge (pathologisch: <150 ml/h) und Bikarbonatkonzentration (pathologisch: <50 mval/l) des Sekrets. Nach der anschließenden Injektion von CCK werden Trypsin, Amylase und Lipase im Sekret gemessen. Die Testresultate korrelieren mit der Masse des funktionstüchtigen Drüsengewebes.

PABA-Peptid-Test: Nach Testmahlzeit mit dem synthetischen Peptid Benzoyl-Tyrosyl-p-Aminobenzoesäure wird der von Chymotrypsin abgespaltene Marker PABA im Urin oder Blut gemessen.

Stuhluntersuchung auf Nahrungsreste:

- **Mikroskopische Untersuchung:** Nachweis von vermehrten Fetttropfen nach Sudanfärbung und von Muskelfasern. Positiv bei schwerer exkretorischer Pankreasinsuffizienz, aber auch bei Malabsorption.
- **Quantitative Stuhlfettbestimmung nach Testmahlzeit:** Positiv bei Lipasemangel und Malabsorption.
- **Stickstoffbestimmung im Stuhl:** Erhöhte Werte bei Mangel an proteolytischen Enzymen.

Enzymbestimmungen im Stuhl: Chymotrypsin (Normalwerte >6 U/g Stuhl), Elastase (Normalwerte >200 ng/g).

Entgleisung der Enzymsekretion: Bei entzündlichen und nekrotisierenden Pankreasaffektionen sind Amylase, Lipase und Trypsinogen im Serum erhöht, Amylase auch im Urin.

Inkretorische Pankreasfunktion

Nüchternblutzucker evtl. oraler Glukosetoleranz-Test: Pathologische Werte bei Einbeziehung des Inselapparates in destruktive Pankreasprozesse und nach Teilresektion.

Radioimmunologische Hormonbestimmungen: Wird zur Erfassung von endokrinen Pankreastumoren wie Insulinom (Insulin), Gastrinom (Gastrin), Glukagonom (Glukagon), Somatostatinom (Somatostatin) und von diarrhogenen Tumoren (vasoaktive intestinale und pankreatische Polypeptide) durchgeführt.

Bildgebende Verfahren

Sonographie

Abdominale Sonographie: Liefert Informationen über Ödeme, Entzündungen, Kalzifizierung, Zysten und raumfordernde Tumormassen. Erschwert bei Meteorismus.

Endoskopische Sonographie: Ergibt vom Magen aus eine gute Pankreasdarstellung mit Erkennung auch kleiner Karzinome. Außerdem lassen sich Zysten und Läsionen der chronischen Pankreatitis gut erkennen. Es werden auch endoskopisch gesteuerte transgastrale oder transduodenale Punktionen durchgeführt. Vom Duodenum aus gelingt der Nachweis von Choledochussteinen.

Intraduktale Sonographie des Ductus pancreaticus: Ermöglicht im Rahmen der ERCP die Darstellung kleiner Tumoren bis zu einer Eindringtiefe von 2 cm (Abb. 4.55).

CT-Scan

Gibt Aufschluss über Veränderungen von Form, Größe und Strukturen des Pankreas und erfasst die umgebenden Gewebe.

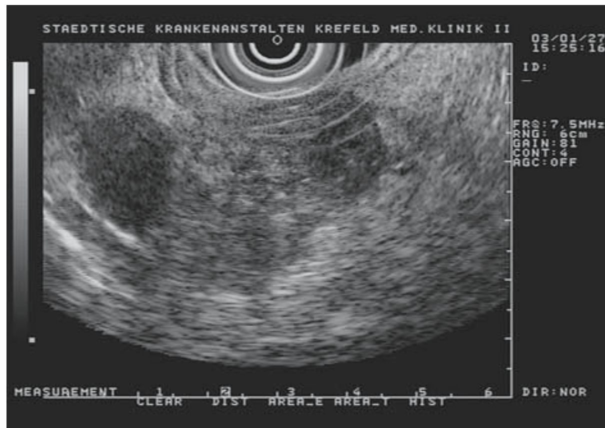


Abb. 4.55. Endosonographische Darstellung eines Pankreaskarzinoms (Sammlung Prof. Frieling)

Spiral-CT

Das dreidimensionale helikale CT ermöglicht nach Kontrastmittelinjektion die getrennte Darstellung der portalen und arteriellen Phase mit besserer Erfassung von Tumorherden und die Gewinnung eines CT-Arteriogramms.

MRT

Ermöglicht mit hoher Genauigkeit die Erkennung und das Staging von Pankreastumoren. Es wird bei Kontrastmittelallergien eingesetzt und zur Vermeidung der Strahlenbelastung.

MRCP

Die Magnetresonanz-Cholangio-Pankreatikographie ist die schonendste Methode zur Darstellung der Gallenwege und des Ductus pancreaticus.

ERCP

Mittels der endoskopischen retrograden Cholangiopankreatikographie werden Choledochus und Pankreasgang dargestellt. Nach Papillotomie können Konkremente entfernt und Stents eingeführt werden (Abb. 4.56).

Selektive Angiographie

Indiziert zum Nachweis von Insulinomen und zur Klärung der Operabilität von Pankreaskarzinomen.

4.8.3 Akute Pankreatitis

Ätiologie. Siehe Tab. 4.14.

Pathogenese. Von den vielen erwiesenen Ursachen der akuten Pankreatitis ist nicht bekannt, auf welche Weise sie in dem Organ Nekrose und Entzündung in Gang setzen. Wenige Zweifel bestehen daran, dass es zu einer Selbstverdauung durch aktivierte Pankreasenzyme kommt. Dabei dürfte der erste Schritt die Umwandlung von Trypsinogen in Trypsin sein, das eine Aktivierungskaskade anstößt. Für die intrazelluläre Trypsinogenaktivierung kommen lysosomale Enzyme in Betracht, die bei Traumen oder diffusen Entzündungen in den Azinuszellen freigesetzt werden. Gedacht wurde auch an eine initiale Hypersekretion von Cholezystokinin mit einem Sekretionsschub der Azinuszellen. Schließlich sind Azinusläsionen durch Abflussbehinderungen des Pankreassekrets erwogen worden. Eine Selbstverdauung der Azini setzt allerdings nicht nur die Trypsinfreisetzung voraus, sondern auch die Überwindung oder das Versagen der vorhandenen Schutzmechanismen gegen Trypsin (▶ Kap. 4.8.1). Zu ihnen gehört die Fähigkeit des Trypsin, sich selbst und Trypsinogen proteolytisch zu inaktivieren. Wie wichtig die Trysin-Autolyse ist, hat die Erforschung der hereditären Pankreatitis gezeigt. Bei dieser autosomal dominanten Erkrankung ist das Trypsinogenmolekül an der Stelle mutiert, an der die autolytische Spaltung ansetzt. Folglich bleibt das gebildete Trypsin stabil. Zur Trypsinstabilisierung trägt auch eine erhöhte intrazelluläre Calciumkonzentration bei, eine mögliche Erklärung für das Auftreten der akuten Pankreatitis beim Hyperparathyreoidismus und anderen Formen der Hyperkalzämie.

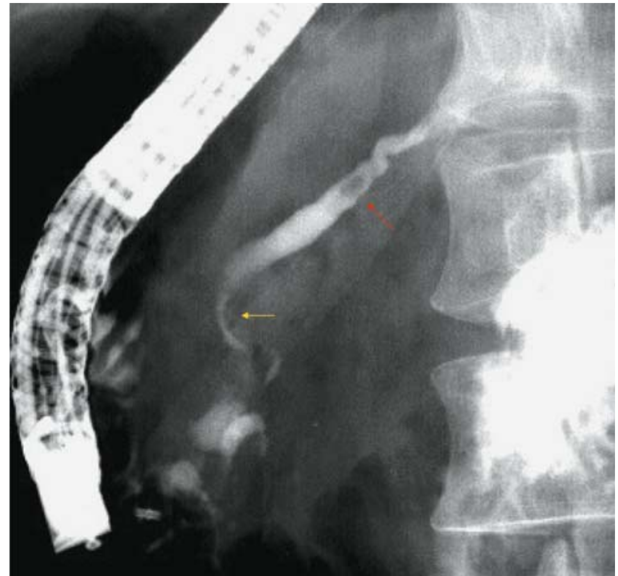


Abb. 4.56. ERCP. Pankreasgangstenose (gelber Pfeil) und Pankreasstein (roter Pfeil) (Sammlung Prof. Frieling)

Pathologische Klassifizierung.
Akute ödematöse Pankreatitis: Anteil 85–90%. Pankreasschwellung auf das 2–3fache durch interstitielles Ödem mit Entzündungszellen. Keine oder geringe Nekrosen. Meist selbstlimitierend mit günstiger Prognose.

Tabelle 4.14. Ätiologie der akuten Pankreatitis

Alkohol Häufigste Ursache mit einem Anteil von 60%	akute und chronische Intoxikation
Gallensteine Zweithäufigste Ursache	Abgang in den Choledochus, auch von Mikrokristallen und Sludge
Hypertriglyzeridämie	Konzentrationen >600 mg/dl durch VLDL oder Chylomikronen
Peptische Ulzera	im Ventrikel oder Duodenum mit Penetration ins Pankreas
Hyperkalzämie	Hyperparathyreoidismus, Sarkoidose, Myelom, Vitamin-D-Intoxikation
Vaskulitiden	Lupus erythematodes, nekrotisierende Angiitis
Infektionen	Mumpsvirus, Coxsackievirus, Mykoplasmen, Salmonella typhosa, Candida albicans, Streptokokken, Askariden, Leberegel
Pharmaka	Azathioprin, Sulfonamide, Thiazid-Diuretika, Furosemid, orale Kontrazeptiva, Tetrazyklin
Hereditäre Pankreatitis	mutiertes Trypsinogen
Pankreaskarzinom	durch Gewebenekrosen
Traumatische Pankreatitis	Verletzung durch stumpfe Bauchtraumen und bei intraabdominalen Operationen
Idiopathische Pankreatitis **Anteil 10–30%**	

Akute nekrotisierende Pankreatitis: Anteil 10–15%.Nekrotische Areale unterschiedlicher Ausdehnung durch deren Verflüssigung Pseudozysten und Abszesse entstehen können. Oft peripankreatische Flüssigkeitsansammlungen. Im Verlauf extrapankreatische Fettgewebenekrosen mit Kalkspritzern durch Calciumsalze freigesetzter Fettsäuren. In der Mehrzahl der Fälle kommt es zur bakteriellen Sekundärinfektion nekrotischer Areale, von denen eine generalisierte Sepsis ausgehen kann. Es handelt sich um eine schwere, oft lebensbedrohliche Verlaufsform.

Epidemiologie. Regionale Studien in Großbritannien und den USA ergaben Inzidenzraten von 10–25 Fällen auf 100.000 Einwohner. Bei er äthyltoxischen akuten Pankreatitis ist am häufigsten die Altersgruppe der 30–45-Jährigen betroffen. Bei der biliären Form liegt der Altersgipfel zwischen dem 5. und 7. Dezennium.

Klinik. Schlechter Allgemeinzustand, starke Schmerzen, im mittleren Epigastrium (Pankreaskopf) mit Ausbreitung nach links (Pankreasschwanz) und in den Rücken (retroperitoneale Infiltration). Übelkeit, Erbrechen, nicht selten Fieber. In schweren Fällen Schocksymptome (Schweiß, Tachykardie, große Schwäche) infolge Hypovolämie.

Komplikationen. Akutes Nierenversagen, respiratorische Insuffizienz, massive Blutungen im Pankreasgebiet, chemische Peritonitis, Pseudozysten, lokale Abszesse und Phlegmonen, Pleurerguss links (Lymphverbindungen, sekundäre gramnegative Sepsis). Manchmal Hypokalzämie durch verkalkte Fettgewebenekrosen im Bauchraum.

Diagnostik.

Körperlicher Untersuchungsbefund: Druckempfindlichkeit im Oberbauch, Meteorismus, auch paralytischer Ileus, elastische Bauchdeckenspannung (»Gummibauch«), Blässe, Tachykardie, Hypotonie. In schweren Fällen kommen Pleuraergüsse und generalisierte intravaskuläre Gerinnung mit Hautblutungen vor.

Laborbefunde: Anstieg der Serumamylase auf das Dreifache und höher (nach 48–72 Stunden zur Norm abfallend). Auch die Harnamylase steigt an. Paralleler Anstieg der Serumlipase (für 7–14 Tage). Für eine schwere Pankreatitis sprechen: Leukozyten >16000, CRP >3 mg/l, Blutzucker >200 mg/dl, LDH >700 U/l, GOT >200 U/l, Hypokalzämie (durch verkalkte Fettgewebsnekrosen), Hämatokritabfall, Azotämie, Azidose, Hypoxämie. Passagere Hyperbilirubinämie und Erhöhung der alkalischen Phosphatase. Auf Hypertriglyzeridämie als möglicher Ursache achten.

Sonographie: Nachweis von Pankreasschwellung und Cholelithiasis. Mit endoskopischer Sonographie sind Pankreasveränderungen oder Choledochussteine zu erfassen.

Abdomenleeraufnahme: Erkennung von paralytischem Ileus und Perforationen. Pankreasverkalkung bei vorbestehender chronischer Pankreatitis.

CT: Sichert die Diagnose und erfasst Pankreasnekrosen, Pseudozysten und Abszesse mit großer Treffsicherheit. Erfasst Konkremente in den Gallenwegen.

Kriterien für eine nekrotisierende Pankreatitis
Innerhalb der ersten 4 Tage schweres klinisches Krankheitsbild, CRP-Anstieg auf >130 mg/l, Leukozyten >16000/µl, Nekrosenachweis durch kontrastmittelverstärkte Computertomographie (Goldstandard). Nachweis bzw. Ausschluss einer Sekundärinfektion durch CT- oder Sonographie-gesteuerte Feinnadelbiopsie, vor allem von Pseudozysten und Abszessen.

Therapie.
Basisbehandlung: Stationäre Krankenhausaufnahme zur Intensivbehandlung. Analgetika gegen die meist sehr starken Schmerzen (Morphin, Tramadol). Intravenöse Flüssigkeitszufuhr zur Erhaltung des intravaskulären Volumens. Nasogastrale Absaugung nur bei Erbrechen bzw. paralytischem Ileus. Enterale Nahrungsaufnahme bei Schmerzfreiheit ab 3. bis 4. Tag mit nasogastraler oder nasojejunaler Sonde, nach Möglichkeit und Verträglichkeit auch oral (wenn der Patient Hunger hat) mit vorsichtigem Diätaufbau. Wegen gestörter Pankreassekretion zunächst fettfrei, dann Butter oder Sahne verwenden (kurzkettige Fettsäuren). Gut wird Kartoffelsuppe vertragen. Parenterale Ernährung nur bei anhaltenden Schmerzen und Darmatonie. Auf erhöhte Amylasewerte und Entzündungszeichen im CT muss bei enteraler Nahrungszufuhr keine Rücksicht genommen werden. Nachdem nachgewiesen wurde, dass die Pankreassekretion bei akuter Pankreatitis sistiert, sind Maßnahmen zur »Ruhigstellung« überflüssig. Frühe Ernährung verbessert die Prognose. Keine Indikation für Säureblocker, Proteaseinhibitoren, Glukokortikoide und nichtsteroidale Antiphlogistika.

Etwa 20% der Patienten haben eine schwere Form der akuten Pankreatitis mit Nekrosezeichen im CT und einem CRP-Wert >130 mg/l. Es können extrapankreatische Manifestationen (respirtorische und renale Insuffizienz und Kreislaufschock) auftreten, die eine komplexe Intensivtherapie erforderlich machen mit großen Infusionsmengen an Elektrolyt- und Kolloidlösungen sowie Beatmung. Bei Nachweis von Nekrosen ist eine Antibiotikaprophylaxe mit 3×500 mg Imipenem-Cilastatin/Tag für 2 Wochen erforderlich, da sonst eine Infektion der Nekrosen droht.

Interventionen: Chirurgisches Eingreifen, wenn das CT nach 7 Tagen eine Ausdehnung der Nekrosen auf >50% des Pankreas erkennen lässt. Ist ein Choledochusstein die Ursache, umgehende endoskopische Papillotomie und Steinentfernung.

Pseudozysten: Sind erst 6 Wochen nach Krankheitsbeginn nachzuweisen. Bei hohen Entzündungsmarkern (Leukozytose, CRP, BKS) ist wegen Infektionsverdacht gezielt zu punktieren. Bei positiver Kultur ist operatives Vorgehen angezeigt (Drainage, Nekrosektomie, retroperitoneale Lavage). Ansonsten unter sonographischer Kontrolle abwarten. Spontane Rückbildung möglich. Große konstante Zysten können endoskopisch oder perkutan drainiert werden.

Prognose. Heilungsquote bei der zahlenmäßig stark überwiegenden ödematösen Form 95%. Eitrige und nekrotisierend-hämorrhagische Pankreatitiden haben eine Letalität von 20–50%. Prognostisch ungünstig sind schwerer Schock, respiratorische Insuffizienz und Abszedierung mit Sepsis.

4.8.4 Chronische Pankreatitis

Klassifizierung.
Klinisch:
- **Chronische rezidivierende Pankreatitis:** Mit schmerzhaften Exazerbationen verlaufende chronisch-progrediente Pankreatitis, die auch im schmerzfreien Intervall fortschreitet und zur Pankreasinsuffizienz führt.
- **Chronische Pankreatitis:** Schmerzlos verlaufende progrediente Pankreatitis, die erst im Stadium der exokrinen und endokrinen Insuffizienz manifestiert.

Pathologisch-anatomisch:
- **Chronische kalzifizierende Pankreatitis:** Klinisch mit und ohne Exazerbationen verlaufend. Steinbildung aus verkalkenden Sekretpfröpfen mit azinokanalikulärer Dilatation, verstreuten kleinen autodigestiven Nekrosen und interstitieller Vernarbung.
- **Chronische obstruktive Pankreatitis:** Bei Odditis mit und ohne Choledochusstein, oft nur den Pankreaskopf betreffend, nach Papillotomie abheilend.
- **Chronische entzündliche Pankreatitis:** Sehr selten. Sklerosierender Entzündungsprozess mit mononukleären Infiltraten und geringer Parenchymdestruktion. Beschleunigte Blutsenkung und Hypergammaglobulinämie. Altersdurchschnitt 60 Jahre.

Ätiologie und Pathogenese.
Alkohol: Hauptursache der chronischen kalzifizierenden Pankreatitis. Kritische Tagesmenge für Männer 80 g, für Frauen 50 g. Expositionsdauer 8–10 Jahre. Zusätzlicher Dispositionsfaktor wahrscheinlich, da nur 2% der Alkoholiker an manifester Pankreatitis erkranken. Begünstigung der Konkrementbildung durch Eisenablagerung möglich.

Chronischer Eiweißmangel: In Indien und Zentralafrika als Kausalfaktor vorkommend. Kwashiorkor führt schon bei Kindern zur chronischen Pankreatitis.

Primärer Hyperparathyreoidismus: Kommt bei 5–10% der Patienten vor sowie bei anderen Formen der Hyperkalzämie.

Stenose der Papilla vateri: Entzündlich, narbig oder durch Choledochusstein.

Hereditäre Pankreatitis: Autosomal-dominant erblich mit inkompletter Penetranz. Punktmutationen am Trypsinogen mit Hemmung der Trypsin-Autolyse (▶ Kap. 8.4.1).

Idiopathische Form: 10–40% der Fälle. Unter diesen scheinen bis zu 25% Mutationen am Gen für den cAMP-aktivierten Chlorionenkanal der Azinuszellen zu haben (▶ Kap. 8.4.1).

Klinik.

Chronisch rezidivierende Pankreatitis

- **Stadium I:** Typische Pankreatitisattacken von mehrtägiger Dauer, dazwischen monatelange beschwerdefreie Intervalle. Schmerzen von unterschiedlicher Intensität im rechten oder linken oberen Quadranten des Abdomens oder diffus, zusätzlich oder ausschließlich im Rücken. Oft nach dem Essen beginnend, über Stunden anhaltend, tiefsitzend, resistent gegenüber Antazida. Exokrine und endokrine Funktion normal, höchstens im Schub flüchtig gestört. Gewichtsreduktion infolge der Schmerzen.
- **Stadium II:** Etwa ab dem 5. Jahr nach Krankheitsbeginn. Pankreatitisschübe werden seltener und schwächer, Pankreasverkalkungen sind auf der Übersichtsaufnahme erkennbar (70% der Fälle). Einschränkung der maximalen Sekretionsleistung im Sekretin-CCK-Test.
- **Stadium III:** Keine Schübe und Schmerzen mehr (Pankreas »ausgebrannt«). Globale Pankreasinsuffizienz mit Steatorrhö, Diabetes mellitus und Gewichtsverlust.

Komplikationen: Pseudozysten mit Dauerschmerzen und leichtem Fieber, gelegentlich mit Raumforderung (Obstruktion von Magenausgang , Duodenum und Kolon). Verschlussikterus, Milzvenenthrombose mit Splenomegalie und Ösophagusvarizen. Pankreatogener Aszites, Pleuraergüsse und Perikarderguss. Gesamthäufigkeit schwerer Komplikationen etwa 5%.

Chronische Pankreatitis

Schmerzfreier Verlauf ohne Exazerbationen. Im Spätstadium Gewichtsabnahme, Steatorrhö, dyspeptische Beschwerden und Diabetes.

Diagnostik.

Anamnese: Periodizität und Lokalisation der Schmerzen, die in vorgebeugter Haltung oft nachlassen. Gewichtsabnahme wegen postprandialer Schmerzen und Speisenunverträglichkeiten (Fett, Alkohol). Als disponierende Faktoren Gallensteinleiden und Alkoholabusus eruieren.

Körperlicher Untersuchungsbefund: Im Schub lokale Druckempfindlichkeit. Bei großen Pseudozysten tastbarer Oberbauchtumor.

Laborbefunde: Serumamylase und -lipase meistens nicht erhöht. Nachweis einer exkretorischen Insuffizienz durch Stuhlfettbestimmung und Sekretin-CCK-Test. Chympotrypsin und Elastase im Stuhl sind vermindert. Bei inkretorischer Insuffizienz erhöhter Nüchternblutzucker und abnormer oraler Glukosetoleranztest.

Bildgebende Verfahren

Sonographie: Zu erkennen sind inhomogene Fibrosierung, unregelmäßige Organoberfläche, perlschnurartige Aufweitung des Ductus pancreaticus, Pseudozysten. Mit der endoskopischen Sonographie lassen sich Choledochuskonkremente optimal nachweisen.

Röntgenleeraufnahme: Ermöglicht den Nachweis von Pankreasverkalkungen und damit oft schon die Diagnose.

Computertomographie: Gängigste Methode der Pankreasdarstellung. Dient vor allem dem Ausschluss eines Karzinoms. Bei Kontrastmittelallergie durch MRT zu ersetzen.

MR-Cholangio-Pankreatographie: Stellt die Gallenwege und das Gangsystem des Pankreas optimal dar. Chronische Pankreatitiden und Pankreaskarzinome lassen sich unterscheiden. Kann die diagnostische ERCP ersetzen.

ERCP: Zeigt Stenosen und Erweiterungen des Pankreasganges und erlaubt die Differenzialdiagnose zwischen chronischer Pankreatitis und Pankreaskarzinom.

Biopsie

Gewinnung von Pankreasgewebe durch sonographisch oder CT-gesteuerte Feinnadelpunktion.

Therapie.

Konservative Behandlung

Akuter Pankreatitisschub: Behandlung wie bei akuter Pankreatitis (▶ Kap. 4.8.3). Leichte Exazerbationen, mitunter als Gastritis, Ulkus oder Cholezystitis fehlinterpretiert, können ambulant behandelt werden (Teetage, Spasmoanalgetika, Diätaufbau, absolute Alkoholkarenz).

Pankreatogene Steatorrhö: Fettbeschränkung, evtl. MCT-Fette, hochdosierte Substitutionsbehandlung mit Pankreasfermenten zu jeder Mahlzeit, dazu Protonenblocker oder Cimetidin zur Entlastung der Bikarbonatsekretion des Pankreas. Durch die exogenen Enzyme wird auch die Fermentsekretion des Pankreas entlastet, was sich schmerzlindernd auswirkt.

Diabetes mellitus: Erfordert als pankreatopriver Diabetes neben der Diät meistens die Anwendung von Insulin.

Chirurgische Behandlung

Drainageoperationen: Bei großen Pseudozysten oder Zystenkomplikationen. **Methoden:** Pseudozystojejunostomie oder Gangdrainagen (Pankreatikojejunostomie).

Resektionen: Bei therapieresistenten Schmerzen und entzündlichen Tumoren. **Methoden:** Pankreaskopfresektion unter Erhaltung des Duodenums, der Gallenwege und des Magens. Alterna-

tiv: pyloruserhaltende Whipple-Operation. Die Inselzellen im Pankreasschwanz sollten weitgehend geschont werden. Daher wird die Linksresektion nur selten vorgenommen. Postoperativ ist auf exkretorische Pankreasinsuffizienz und Störungen der Glukosetoleranz zu achten.

4.8.5 Pankreaskarzinom

Epidemiologie. Die Inzidenzraten in Nordamerika, Nordeuropa und Australien betragen 8–11/100.000 Frauen und 10–12,5/100.000 Männer. Etwa 40% der Fälle treten vor dem 75. Lebensjahr auf. Zunächst überwiegen die erkrankten Männer deutlich, im Alter gleichen sich die Geschlechtsunterschiede aus. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 67 Jahre. In der Bundesrepublik Deutschland verstarben im Jahr 2000 insgesamt 12.116 Personen am Pankreaskarzinom.

Ätiologie. Das Pankreaskarzinom entsteht durch somatische Mutationen, deren Ursachen ungeklärt sind. Zu den Risikofaktoren gehören das Rauchen und wahrscheinlich der Konsum hochgesättigter Fette. Bei chronischer Pankreatitis beträgt das Karzinomrisiko 5%, bei hereditärer Pankreatitis 40–70%. Auch familiäres Vorkommen erhöht das Risiko.

Pathologie. Mit einem Anteil von 90% überwiegen duktale Adenokarzinome, 1–2% gehen von den Azini aus. Der Rest hat eine unterschiedliche Histologie. Lokalisationen mit Häufigkeitsangabe sind in Tab. 4.15 aufgeführt. Genetische Abnormitäten sind K-ras Onkogene (90–100%) und Mutationen der Tumorsuppressorgene p53 (60%), p16 (80%) und SMAD4 (50%). Staging nach dem TNM-System.

Klinik.
Uncharakteristische Oberbauchbeschwerden, Rückenschmerzen, Appetitmangel und Gewichtsabnahme. Bei Pankreaskopfkarzinom schmerzloser Verschlussikterus mit Pruritus. Ein Pankreaskarzinom kann sich hinter einer Cholangitis, akuten Pankreatitis, einem Diabetes mellitus, Aszites und einer tiefen Beinvenenthrombose verbergen.

Diagnostik.
Körperlicher Untersuchungsbefund: Kachexie (70%), Hepatomegalie (60%). Ein Oberbauchtumor ist relativ selten zu tasten.

Tabelle 4.15. Lokalisation und Häufigkeit von Pankreaskarzinomen

Lokalisation	Häufigkeit in %
Pankreaskopf	75
Pankreaskörper	15
Pankreasschwanz	10

Beim Verschlussikterus ist häufig die gestaute Gallenblase (Courvoisier-Zeichen) zu fühlen. Man achte auf eine migratorische Thrombophlebitis und linksseitige supraklavikuläre Lymphknoten.

Sonographie: Erfasst den Stau in den Gallenwegen und zu 75% den Tumor. Die endoskopische Sonographie erreicht eine Trefferquote von 90%. Nachweis von Lebermetastasen ist möglich.

MR-Cholangio-Pankreatographie: Liefert Darstellung des Gallensystem und des Pankreasgangs und sichert die Diagnose oft auf schonende Weise.

CT und MRT: Erfassen Karzinome und ihre Lokalisation (Abb. 4.57).

Kontrastverstärktes Spiral-CT: Ermöglicht die genaue Erfassung der Tumorausdehnung einschließlich des Gefäßbefalls.

ERCP: Durch retrograde Kontrastmittelinjektion in den Pankreasgang wird der Tumor erfasst. MRT und Spiral-CT können die Methode entbehrlich machen.

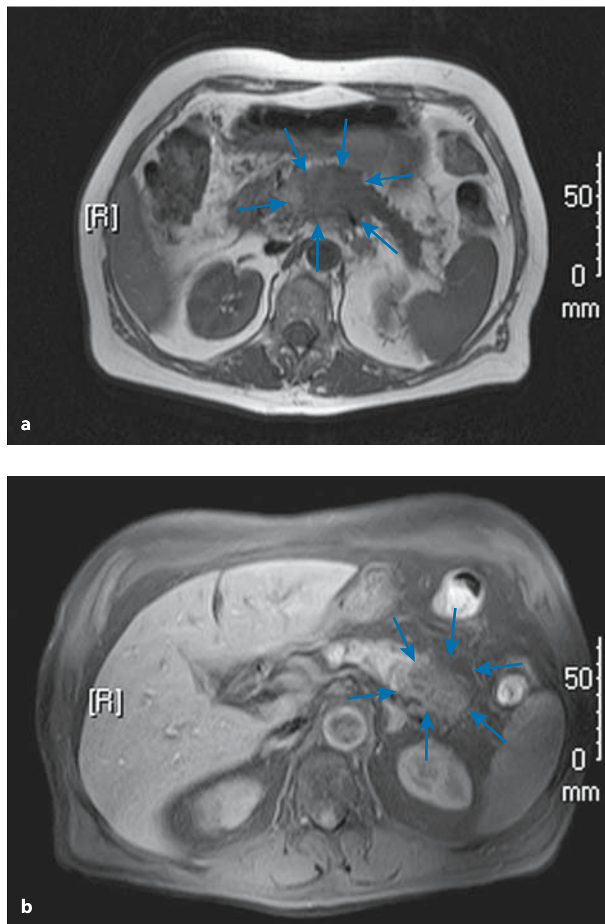


Abb. 4.57a, b. MRT-Bilder von Pankreaskarzinomen. **a** Pankreaskörperkarzinom, **b** Pankreasschwanzkarzinom (Sammlung Dr. Schneider, ATOS-Klinik Heidelberg)

Tumormarker: CA19.9 hat eine hohe Sensitivität (80%), aber eine hohe Rate falsch-positiver Ergebnisse. CA242 hat eine niedrige Sensitivität, aber weniger als 10% falsch-positive Resultate.

Weitere Methoden: Präoperative Angiographie evtl. Laparoskopie.

Therapie.

Chirurgische Behandlung

Einzige Heilungschance bietet die radikale Entfernung des Karzinoms. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind aber nur noch 20–30% der Tumoren resektabel, in speziellen Zentren über 50%.

Standardeingriffe: Pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie (modifizierte Whipple-Operation), bei Infiltration von proximalem Duodenum und Antrum die klassische Whipple-Operation mit Entfernung von Pankreaskopf, Duodenum, Choledochus und Gallenblase. Stets erfolgt eine totale Lymphknotenresektion. Bei Korpus- und Kaudakarzinom ist eine Pankreaslinksresektion indiziert.

Palliativeingriffe bei inoperablen Tumoren: Cholestasebeseitigung durch Choledochoduodenostomie oder endoskopisch eingeführtem Metallstent. Bei Duodenalverschluss wird eine Gastroenterostomie angelegt. Postoperativ sind Verdauungsenzyme zu substituieren und ein entstandener Diabetes mellitus einzustellen.

Chemo- und Radiotherapie

Die sukzessive Anwendung von Radiotherapie und 5-Fluorourazil kann die Lebenserwartung inoperabler Patienten allenfalls um wenige Monate verlängern.

Prognose. Die 5-Jahresheilungsrate beträgt nur 5–10%. In speziellen Zentren sind die Ergebnisse etwas besser. Radikal operierte Patienten, bei denen Tumorgewebe zurückbleibt, sterben nach 9–18 Monaten, inoperable Patienten nach 1–3 Monaten.

4.8.6 Endokrine Pankreastumoren

Insulinom

Ein seltener, von den B-Zellen der Pankreasinseln ausgehender Tumor, der autonom Proinsulin und Insulin sezerniert. Demnach erfolgt die Sekretion unabhängig vom Blutzuckerspiegel. Etwa 85% der Insulinome sind benigne, 15% setzen Metastasen. Insulinome treten isoliert und bei der MEN Typ 1 auf. Jährlich kommen 1–2 neue Fälle auf 1 Mill. Einwohner. Der Häufigkeitsgipfel liegt im 5. Dezennium. Die Lokalisation ist im Kopf, Körper und Schwanz gleich häufig.

Klinik. Hypoglykämische Zustände von unterschiedlicher Schwere und Häufigkeit (bis 50 pro Jahr), meistens nach einer längeren Pause der Nahrungsaufnahme, nicht selten in der zweiten Nachthälfte. Gegenregulatorische Adrenalinausschüttung bewirkt Schweißausbrüche, Zittern, Angst, Tachykardie, Hungergefühl. Neuroglukopenie verursacht Kopfschmerz, Müdigkeit, Gähnen, Schwierigkeiten beim Denken und Sprechen, Agitiertheit, Aggressivität, Somnolenz und Koma.

Komplikationen. Zerebrale Krampfanfälle, und Hemiparesen. Als Endzustand drohen Intelligenzverlust, Persönlichkeitsabbau und Psychosen. In 30% der Fälle resultiert ein Gewichtsanstieg.

Diagnostik. Oft vergehen Jahre, bis sie gestellt wird. Suspekt sind die klinischen Symptome, vor allem durch nächtliche Anfälle. Notwendig ist der Nachweis einer Hyperinsulinämie zum Zeitpunkt der Hypoglykämie.

Standardtest: Fastenperiode bis zu 72 Stunden unter Bestimmung von Glukose, C-Peptid und Insulin im Serum alle 4–8 Stunden. Abbruch bei perisistierenden Glukosewerten <40 mg/dl oder beim Auftreten von Symptomen. Vor Glukosegabe letztmalige Bestimmung obiger Parameter.

Tumorlokalisation: Die Tumoren sind oft sehr klein und schwierig zu erfassen. Am besten geeignet sind **Spiral-CT, endoskopische** oder **intraluminale Sonographie.** Das ganze Pankreas ist zu durchmustern, da multiple Insulinome vorkommen. Weitere Lokalisationsmethoden: **Pankreasangiographie** und **Octreotid-Szintgraphie.** Sonographischer Ausschluss von Lebermetastasen.

Therapie. Tumorresektion. Bei nicht lokalisierbaren Tumoren Pankreaslinksresektion. Bei inoperablen Tumoren Hemmung der Insulinsekretion mit Diazoxid, Octreotid oder Diphenylhydantoin. Eventuell Chemoembolisation von Lebermetastasen.

Gastrinom (Zollinger-Ellison-Syndrom)

Ein Gastrin-sezernierender, in 60–90% der Fälle maligner Tumor. Die **Prävalenz** beträgt 1:1 Million. **Lokalisationen:** Duodenum (50–70%), Pankreas 20–40%), selten andere intraabdominale Stellen. Die bei MEN-1 vorkommenden Gastrinome liegen alle im Duodenum.

Metastasierung in Lymphknoten und Leber; Fernmetastasen im Skelett.

Aufgrund der Gastrinsekretion des Tumors resultiert eine chronische Hypergastrinämie mit Vermehrung der Parietalzellen und erheblich gesteigerter Magensäuresekretion.

> **Die permanente Hyperazidität führt zu peptischen Ulzera, hauptsächlich im Duodenum, zur Azidität im Duodenalsaft mit Inaktivierung der Verdauungsenzyme und infolgedessen zur Maldigestion mit Diarrhöen.**

Klinik. Betroffen sind alle Altersgruppen, manchmal auch Kinder. Es treten rezidivierende Duodenalulzera mit allen typischen Beschwerden und einer Tendenz zu Komplikationen (Perforation, Blutung) auf. Selten sind Erosionen und Ulzera im Magen. Nach

Billroth-II-Resektion kommt es zu Rezidiven. Die Patienten leiden an Diarrhöen und verlieren infolge Malabsorption an Gewicht.

Diagnostik. Suspekt sind rezidivierende peptische Ulzera ohne Helicobacterbefall. Beweisend ist eine Hypergastrinämie (>1000 ng/l) im Nüchternzustand. Protonenblocker müssen vorher abgesetzt werden, da sie das Serumgastrin erhöhen.

Tumorlokalisation: Oft schwierig, weil schon Tumoren von 2–3 mm Durchmesser endokrin aktiv sein können. Zum Einsatz kommen alle sonographischen Verfahren, Spiral-CT und Angiographie. Da die Tumoren Somatostatinrezeptoren besitzen, die mit Octreotid (einem abgewandelten Somatostatinmolekül) reagieren, gelingt der Nachweis durch Szintigraphie mit einem markierten Octreotid.

Therapie. Wenn möglich gezielte Tumorresektion. Bei metastasierenden oder nicht lokalisierbaren Tumoren wird eine Langzeitbehandlung mit Protonenblockern und Somatostatin oder Octreotid durchgeführt, die vor Ulzerationen schützt. Da auch bereits metastasierende Gastrinome langsam wachsen, werden lange Überlebenszeiten beobachtet.

Vipom (Verner-Morrison-Syndrom)

Überwiegend bösartiger Inseltumor, der VIP (vasoactive intestinal polypeptide) sezerniert. Im Kindesalter kommen VIP-sezernierende Ganglioneuroblastome vor. VIP ist ein Peptid aus 28 Aminosäuren, das im ZNS und Darmtrakt als Neurotransmitter vorkommt. Es stimuliert die intestinale Chloridsekretion und die Kontraktilität der glatten Muskeln in der Darmwand. Entsprechend führt das Vipom zu einer schweren sekretorischen Diarrhö mit starken Verlusten an Wasser, Natrium und Kalium (pankreatische Cholera).

Klinik. Typisch sind großvolumige, wässrige Diarrhöen von 1–3 Litern pro Tag, begleitet von Hypokaliämie, metabolischer Azidose (durch Bikarbonatverluste), Anazidität und Dehydratation. In 20% der Fälle tritt ein Flush auf. Eine Steatorrhö besteht selten. Viele Patienten haben eine Hyperglykämie (25–50%) und eine Hyperkalzämie (25–50%). Die Assoziation mit einer MEN-1 kommt vor.

Diagnostik. Erhöhte Plasma-VIP-Werte. Falsch positive Werte bei starker Dehydratation. Die Tumoren sind gewöhnlich groß und mit sonographischen Methoden und Spiral-CT gut zu erfassen.

Therapie. Resektion des Tumors soweit möglich. Bei inoperablen Fällen ist auch eine Teilresektion zur Verkleinerung der Tumormasse von Vorteil. Mit Octreotid sind in 87% der Fälle langfristig gute symptomatische Effekte zu erzielen. Auch hochdosiertes Prednison beseitigt die Symptome, ist aber für die Dauerbehandlung nicht geeignet. Mit Chemotherapie (Streptozotocin plus 5-Thiourazil) erreicht man bei >50% der Patienten Remissionen.

Glucagonom

Ein Glucagon-sezernierender, in 70% der Fälle maligner Inselzelltumor. Durch tumorspezifisches posttranslationales Processing entstehen außer Glucagon weitere Peptide, die zu den klinischen Manifestationen beitragen. Die jährliche Inzidenz liegt bei 1:20 Millionen. Die meisten Patienten sind zwischen 45 und 70 Jahre alt.

Klinik. Pathognomonisch ist ein nekrolytisches migratorisches Erythem, das sich initial als gut markiertes Erythem in der Leistenregion etabliert und auf Gesäß und Beine übergreift. Die Schleimhäute sind mit Stomatitis und Vaginitis mitbetroffen. Hinzu kommen Glukoseintoleranz, Anämie, Diarrhöen, Thromboembolien und Gewichtsverlust.

Diagnostik. Erhöhte Glucagonwerte im Serum (500 bis >1000 ng/l). Die Tumoren wachsen langsam und haben bei der Diagnosestellung einen Durchmesser von 5–10 cm. Meistens liegen schon Metastasen vor. Lokalisierung mit Sonographie und CT.

Therapie. Nur 5% der Tumoren sind kurativ zu resezieren. Symptomatische Behandlung mit Octreotid. Palliative Chemotherapie mit Streptozotocin und 5-Fluorourazil, auch Chemoembolisation der Lebermetastasen, evtl. Lebertransplantation.

Somatostatinom

Sehr seltene endokrine Tumoren des Pankreas und Duodenums (Inzidenz 1:40 Mill.), die vermehrt Somatostatin sezernieren. Zu den physiologischen Effekten des Somatostatins gehört die Hemmung aller exokrinen und endokrinen Sekretionen von Pankreas, Darm und Gallenblase. Die meisten endokrinen Tumoren tragen Somatostatinrezeptoren und werden durch das Hormon oder seine Analoga (Octreotid) ebenfalls supprimiert. Der inhibitorische Effekt auf die Sekretion von GH und TRH wird im ► Kap. 6 behandelt.

Klinik. Die Pankreastumoren verursachen einen Diabetes mellitus leichteren Grades, Steatorrhö, Anämie und Cholelithiasis. Bei duodenalen Tumoren dominieren Völlegefühl, Oberbauchbeschwerden, Cholelithiasis, Anazidität und Anämie. Pankreastumoren sind meistens in der Kopfregion lokalisiert. Die Assoziation mit MEN-1 kommt vor.

Diagnostik. Beweisend sind hohe Somatostatin-Konzentrationen im Plasma. Der Tumornachweis gelingt mittels Sonographie und CT. Zu diesem Zeitpunkt sind oft schon Metastasen vorhanden.

Therapie. Nach Möglichkeit Resektion. In inoperablen Fällen Chemotherapie mit Streptozotocin und 5-FU, auch Chemoembolisation der Leber.

5 Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten

5.1 Ernährungsstörungen

5.1.1 Normale Ernährung

Kalorienbedarf

Die organischen Nährstoffe werden zum größten Teil für die Energiegewinnung verbraucht. Ihr schrittweiser Abbau im Stoffwechsel ist mit der **Synthese energiereicher Phosphate (ATP, GTP, CP)** gekoppelt, die als **Energiespeicher** und als **Energieüberträger** auf die meisten funktionellen Systeme der Zellen dienen. Sie sind z.B. notwendig für die Synthese von Proteinen und anderen Substanzen, die Muskelkontraktion, den aktiven Transport durch Membranen, die Sekretion der Drüsen und die Erregungsleitung in den Nerven.

Die zur **Erhaltung der Körpertemperatur** benötigte Wärme stammt überwiegend aus den durch die energiereichen Phosphate vermittelten chemischen Prozessen und aus der Muskelarbeit. Ein kleiner Teil der Wärmeproduktion erfolgt durch »ungekoppelte« Fettsäureverbrennung in den Mitochondrien, bei der alle Energie direkt in Wärme übergeführt wird. Diese Komponente der Thermogenese (nonshivering thermogenesis) unterliegt der Kontrolle durch das sympathische Nervensystem. Die ungekoppelte Wärmeproduktion ist in der Kälte, aber auch bei Überfütterung mit Kohlenhydraten und Fett gesteigert. Im letzteren Fall wirkt sie der Entstehung von Übergewicht entgegen.

> **Grundumsatz** = Kalorienverbrauch in 24 Stunden unter absoluten Ruhebedingungen.

Die **Bestimmung des Grundumsatzes** erfolgt durch Messung des Sauerstoffverbrauchs im wachen, nüchternen Zustand auf dem Ruhebett. Die **Normalwerte** sind als **Standardwerte** in Tabellenwerken zu finden (z.B. wissenschaftliche Tabellen Geigy).

> **Faustregel:** Der Energieverbrauch pro kg Körpergewicht und Stunde beträgt annähernd 1 Kilokalorie (kcal).

Der **Mindestkalorienbedarf** in Ruhelage pro Tag beträgt demnach: Körpergewicht × 24. Für einen 70 kg schweren Mann ergibt das 1680 kcal/Tag bzw. 7029 kJ/Tag.

Der **Kalorienbedarf steigt** bei **körperlicher Belastung** an: bei leichter Belastung um 30%, bei mittelschwerer um 50% und bei schwerer Arbeit um 100% (oder mehr).

Im **Schlaf** ist der Grundumsatz **um 10% erniedrigt.** Entsprechend fallen Pulsfrequenz und Blutdruck ab.

Der **erhöhter Kalorienbedarf** besteht außerdem bei:
- Fieber
- Traumen
- Verbrennungen
- Sympathikusstimulation
- Wachstums- und Schilddrüsenhormonausschüttung
- kaltem Klima
- einer eiweißreichen Mahlzeit.

Der **Kalorienbedarf** ist herabgesetzt durch:
- Schilddrüsenunterfunktion
- Unterernährung (Kachexie).

Die **Energiequellen** sind Fette, Kohlenhydrate, Proteine und Alkohol. Die physiologischen Brennwerte dieser Energieträger sind in Tab. 5.1 dargestellt.

Hauptnährstoffe

Eiweiß

Das Nahrungseiweiß deckt den Bedarf des Körpers an Aminosäuren für die eigene Eiweißsynthese. Von den 20 verschiedenen am Aufbau seiner Proteine beteiligten Aminosäuren sind für den Menschen 9 essenzielle Nahrungsbestandteile, weil sie vom Körper nicht gebildet werden können. Die übrigen 11 nichtessenziellen Aminosäuren sind untereinander austauschbar, denn sie können als Stickstoffverbindungen im Körper synthetisiert werden. Bei eiweißfreier Kost lässt sich aus der Stickstoffausscheidung im Stuhl und Urin der tägliche Eiweißverlust berechnen (N × 6,25). Er beträgt beim Erwachsenen 20–30 g und entspricht dem minimalen Eiweißbedarf. Ein Eiweißangebot in dieser Menge kann den Verlust nur ausgleichen, wenn darin die essenziellen Aminosäuren in bedarfsgerechten Proportionen enthalten sind.

> **Fehlt in der Nahrung eine einzige essenzielle Aminosäure, sind alle übrigen Aminosäuren für die Eiweißbildung nicht zu verwerten.**

Tabelle 5.1. Energiequellen und ihre Brennwerte

Energiequelle	Brennwert in kcal/g	Brennwert in kJ/g
Eiweiß	4,1	17
Kohlenhydrate	4,1	17
Fett	9	38
Alkohol	7	30

Notwendig ist auch, dass die essenziellen Aminosäuren gleichzeitig zugeführt werden, ergänzt durch eine ausreichende Menge an Kalorienträgern. Wenn der Energiebedarf nicht gedeckt ist, wird Nahrungseiweiß zur Energiegewinnung verbrannt. Das geschieht auch mit überschüssig zugeführtem Eiweiß, wenn in den Zellen das Limit für die Eiweißspeicherung erreicht ist. Je näher das Nahrungseiweiß in der Mengenrelation seiner essenziellen Aminosäuren dem Bedarf des Körpers kommt, desto höher ist seine biologische Wertigkeit. Die besten Werte haben Milch plus Ei, gefolgt von Rindfleisch und mit größerem Abstand Kartoffeln, Leguminosen, Zerealien und Wurzelgemüse. Die Angaben über die wünschenswerte **tägliche Eiweißzufuhr** sind nicht einheitlich. Sie enthalten einen Zuschlag zum biologischen Minimum, um individuelle Unterschiede, Verwertungs- und Resorptionsstörungen auszugleichen.

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung empfiehlt 0,8 g Eiweiß pro kg Körpergewicht.

Der Eiweißbedarf ist gesteigert:
- im Wachstumsalter
- in der Gravidität
- während der Laktation
- bei Fieber
- Infektionen
- Traumen
- Malabsorption
- bei der Behandlung eines Eiweißmangelzustands.

! Eine Reduktion der Eiweißzufuhr auf das **physiologische Minimum ist bei Nieren- und Leberinsuffizienz wichtig, um die Harnstoffbildung niedrig zu halten.**

Fett

Das Nahrungsfett dient in erster Linie als Energiequelle. Es ist notwendig zur enteralen **Resorption der fettlöslichen Vitamine** und enthält als essenzielle Fettsäuren die Omega-6-Fettsäuren (Linolsäure, γ-Linolensäure) und die Omega-3-Fettsäuren (α-Linolensäure, Eicosapentaensäure, Docosahexaensäure). Aus Linolsäure wird im Körper Arachidonsäure gebildet, die Muttersubstanz der Prostaglandine, Thromboxane und des Prostacyclins.

Kohlenhydrate

Mengenmäßig bilden die Kohlenhydrate den Hauptteil der Nahrung, in der sie als **Monosaccharide, Disaccharide, Oligosaccharide** und **Polysaccharide** vorliegen. Von den verwertbaren Kohlenhydraten ist die **Glukose** am wichtigsten; Fruktose und Galaktose werden vor der Metabolisierung in Glukose umgewandelt. Die nicht verwertbaren Kohlenhydrate (Zellulose, Hemizellulosen, Pektine) werden als Faser- oder Ballaststoffe mit dem Stuhl ausgeschieden.

Die Kohlenhydrate dienen ausschließlich der **Energiegewinnung** und stellen keinen essenziellen Bestandteil der Nahrung dar. Die im Körper unentbehrliche Glukose kann aus körpereigenen und mit der Nahrung zugeführten Proteinen, in begrenztem Umfang auch aus dem Glyzerin der Triglyzeride gewonnen werden (Gluconeogenese). Aus der aufgenommenen Nahrung werden die Kohlenhydrate zuerst verbrannt, dann folgen Fette und Proteine (fett- und proteinsparender Effekt). Überschüssige Glukose wird als Glykogen gespeichert und nach Auffüllung der Speicher in Neutralfett übergeführt. Die Menge der Nahrungskohlenhydrate muss so groß sein, dass sie zusammen mit dem Nahrungsfett und etwaigen Eiweißüberschüssen den Kalorienbedarf des Körpers deckt.

Nährstoffrelationen

Für die Relation der 3 Hauptnährstoffe in der Nahrung gibt es eine große Toleranzbreite. Unter dem Aspekt der Arterioskleroseprophylaxe wird bei isokalorischer Ernährung folgende Kalorienverteilung empfohlen:
- 15% Eiweiß
- maximal 30% Fett (<10% gesättigte, <10% mehrfach ungesättigte, Rest einfach ungesättigte Fette)
- 55% Kohlenhydrate (einfache 15%, komplexe 40%).

In Populationen, die sich vorwiegend von Reis ernähren kann der Anteil des Fettes an der Gesamtkalorienzufuhr auf 15% sinken, in manchen westlichen Ländern übersteigt er 50%.

Mineralstoffe

Die Elektrolyte, die in der täglichen Nahrungsmenge enthalten sein sollten und ihre Menge sind in Tab. 5.2 zusammengestellt.

Zu den **essenziellen Spurenelementen** gehören: Kupfer, Kobalt, Zink, Chrom, Mangan, Molybdän, Selen (wahrscheinlich auch Arsen, Vanadium und Zinn).

Vitamine

Vitamine sind **essenzielle organische Substanzen,** die dem Organismus auch in Form von Vorstufen (Provitaminen) zugeführt werden können. Zu unterscheiden sind **fettlösliche** (A, D, E, K) und **wasserlösliche** (Thiamin, Riboflavin, Nikotinsäure, Folsäure, Pantothensäure, Biotin, Pyridoxin, Vitamin B_{12}, Ascorbinsäure) Vitamine.

Tabelle 5.2. Mineralstoffbedarf

Elektrolyte	Menge pro Tag
Natrium	2–3 g
Chlorid	3–5 g
Kalium	2–3 g
Calcium	0,8 g
Magnesium	250 mg
Eisen	12 mg
Jod	150 mg

5

Fettlösliche Vitamine

Der Tagesbedarf, das Vorkommen in Nahrungsmitteln und Überdosierungserscheinung sind der Tab. 5.3 zu entnehmen.

Vitamin A. Retinol, ein aus 4 Isopreneinheiten zusammengesetzter Alkohol. Im Darmepithel wird β-Carotin in Retinal gespalten, das von Chylomikronen zur Leber transportiert, in den Ito-Zellen zu Retinol reduziert und als Retinylpalmitat gespeichert wird. Vitamin A ist ein **essenzieller Bestandteil** des **Sehpurpurs,** außerdem ein Epithelschutzfakor sowie Stabilisierungsfaktor für zelluläre und subzellulären Membranen. **Mangelerscheinungen** sind Nachtblindheit, Xerophthalmie mit Hornhautulzerationen, Störungen von Wachstum und Knochenbildung, Hyperkeratose, Hauttrockenheit.

Vitamin D. Cholecalciferol (D_3), Ergocalciferol (D_2). Cholecalciferol ist zusammen mit dem Parathormon der wichtigste Faktor für den Kalziumstoffwechsel.

Biotransformation: Vitamin D_3 wird in der Haut, durch Einwirkung von UV-Licht aus 7-Dehydrocholesterin gebildet, doch reicht diese Menge, vor allem bei Kindern häufig nicht aus. Zum metabolisch aktiven Wirkstoff wird Vitamin D erst nach zweimaliger Hydroxylierung. Die erste erfolgt in der Leber zu 25(OH)D, das die Hauptmenge des zirkulierenden Vitamin D ausmacht. Die zweite Hydroxylierung zu $1{,}25(OH)_2D$ geschieht unter Kontrolle des Parathormons in der Niere und kommt insofern einer Hormonsekretion gleich. Bei erhöhter Zufuhr von Vitamin D steigt nur das zirkulierende 25(OH)D an, das im physiologischen Bereich unwirksam ist, in erheblich gesteigerter Konzentration aber mit den Zellrezeptoren für $1{,}25(OH)_2D$ reagiert und Intoxikationserscheinungen hervorruft.

Wirkung: Das $1{,}25(OH)_2D$ steigert die enterale Resorption von Calcium und Phosphat. Es stimuliert außerdem im Zusammenwirken mit Parathormon die Calciumresorption aus dem Knochen. Zytoplasmatische Rezeptoren für $1{,}25(OH)_2D$ sind in zahlreichen Organen, auch in Monozyten und Lymphozyten vor-

Tabelle 5.3. Fettlösliche Vitamine

Vitamin	Quellen	Tagesbedarf	Überdosierungserscheinungen
Vitamin A (Retinol)	Hauptquelle ist seine Vorstufe β-Carotin, die in gelben Gemüsen und Früchten und den Blättern der grünen Gemüse enthalten ist. Etwas Retinol wird mit einigen tierischen Produkten (Milch, Leber, Nieren) zugeführt.	2,4 mg β-Carotin (4000 IE) plus 0,3 mg Retinol (1000 IE)	**akute Hypervitaminose:** – Kopfschmerz – Leibschmerz – Übelkeit – Erbrechen – Papillenödem, nachfolgend generalisierte Hautschuppung **chronische Hypervitaminose:** – Knochen- und Gelenkschmerzen – Hyperostosen – Haarverlust – Trockenheit der Lippen – subfebrile Temperaturen – Hepatosplenomegalie
Vitamin D	Vitamin D_3 ist in tierischen Produkten (Ei, Käse, Fischleber) enthalten. Das wirkungsgleiche Ergocalciferol (D_2) ist pflanzlichen Ursprungs, wird mit der Nahrung nur in unbedeutenden Mengen zugeführt, aber in der Therapie eingesetzt.	400 IE. (1 IE = 0,025 µg; 1 µg = 40 IE). Die Angaben beziehen sich auf die exogene Zufuhr. Die in der Haut synthetisierte Menge ist erheblich größer. Man schätzt den Bedarf auf 3000–5000 IE.	**akut:** – Hyperkalzämie mit Polyurie – Durst – Kopfschmerzen – Übelkeit und Erbrechen – Benommenheit und Koma in schweren Fällen **chronische Intoxikation:** – Nephrokalzinose mit Einschränkung der Nierenfunktion – Nephrolithiasis
Vitamin E	Kommt in pflanzlichen Ölen und Fetten (Sojabohnen, Nüsse, keimender Weizen) vor.	7–10 mg (die durchschnittliche Ernährung enthält größere Mengen)	nicht bekannt
Vitamin K	Vitamin K_1 kommt in verschiedenen Gemüsesorten, besonders in Blattgemüsen (Spinat) vor. Vitamin K_2 wird im Dünndarm und Dickdarm von Bakterien gebildet.	nicht bekannt empfohlene Zufuhr 70–140 µg	Das heute fast ausschließlich verabreichte Vitamin K_1 kann bei zu schneller intravenöser Injektion Schocksymptome hervorrufen. Intramuskuläre Applikation wird gut vertragen.

handen, wo ihre biologische und klinische Bedeutung noch ungeklärt ist. **Mangelerscheinungen sind** Rachitis im Kindesalter und Osteomalazie bei Erwachsenen, verursacht durch exogenen Mangel bzw. Resorptionsstörungen, aber auch durch ungenügende Sonnenexposition (bei älteren Menschen z.B. in Alters- und Pflegeheimen).

Vitamin E. Kollektiver Name für eine Gruppe von Tocopherolen und Tocotrienolen mit der Hauptkomponente α-Tocopherol. Vitamin E ist ein **Antioxidans,** das biologisch wichtige Substanzen (LDL, Coenzym Q, ungesättigte Fettsäuren, Vitamin A, Membranlipide) vor der Autooxydation schützt, bzw. die Bildung toxischer Peroxide verhindert. Beim **Mangel** kommt es bei Säugetieren unter der Primatenebene zur Schädigung des Nervensystems (Degeneration der Hinterstränge), der männlichen Keimdrüsen (Sterilität), des Feten (früher Schwangerschaftsabbruch), der Skelettmuskulatur (nekrotisierende Myopathie nach Lysosomenschädigung mit Enzymfreisetzung), des Herzens (Kardiomyopathie) und des hämatopoetischen Systems (Anämie durch Verminderung der Erythropoese und gesteigerte Hämolyse). Nachgewiesener **Vitamin-E-Mangel beim Menschen beschränkt sich auf Patienten mit Cholestase, Abetalipoproteinämie, Malabsorption (Kurzdarm-Syndrom, zystische Fibrose) und familiärem isoliertem Vitamin-E-Mangel.** Er manifestiert sich in peripherer Neuropathie und spinozerebellarer Ataxie und in einer Verkürzung der Erythrozytenlebensdauer. Abgesehen von diesen Ausnahmen, gibt es beim Menschen keinen Hinweis auf eine E-Hypovitaminose. Der Nutzen von hochdosiertem Vitamin E bei Morbus Parkinson, Alzheimer-Krankheit und koronarer Herzkrankheit ist umstritten.

Vitamin K. Phyllochinone (Substituierte 2-Methyl-1,4-Naphthochinone). Vitamin K_1 trägt eine Phytylseitenkette, Vitamin K_2 einen Difarnesylrest aus Isopreneinheiten.

Zur Resorption sind Gallensäuren erforderlich. In der Leber wird das gesamte Vitamin K in Vitamin K_2, die biologisch aktive Form, überführt und gespeichert.

Vitamin K ist das **Coenzym** für die posttranslationale **Carboxylierung von Glutamylseitenketten der Blutgerinnungsfaktoren VII, IX, X, des Prothrombins** und der Proteine C und S. Symptome von Vitamin-K-Mangel sind Blutungsneigung mit Hautblutungen, Nasenbluten, Hämaturie und gastrointestinalen Blutungen und wahrscheinlich Osteoporose. Ursachen sind:

- ungenügende Vitaminzufuhr mit der Nahrung
- mangelhafte Resorption, auch von bakteriell produziertem Vitamin K
- Störung der Speicherung bei Leberkrankheiten
- Aufhebung der Vitamin K-Wirkung durch Antikoagulantien vom Coumarintyp.

Obligatorisch ist ein Vitamin-K-Defizit bei Neugeborenen. **Akuter Mangel** entsteht oft **nach Gallenwegsoperationen** mit Ableitung der Galle durch T-Drainage, ferner bei **Verschlussikterus** und nach **Zerstörung der Darmflora durch Breitbandantibiotika.** Zu **chronischem Mangel** führen **Malabsorption** und **Diarrhöen.**

Wasserlösliche Vitamine

Der Tagesbedarf, das Vorkommen in Nahrungsmitteln und Überdosierungserscheinung sind der Tab. 5.4 zu entnehmen.

Vitamin B_1: Thiamin. Thiaminpyrophosphat, die aktive Form des Vitamins, hat als **Coferment** bei der **dehydrierenden Decarboxylierung** und der Transketolase eine **Schlüsselstellung im Kohlenhydratstoffwechsel,** so dass sein Bedarf mit dem Kohlenhydratanteil der Nahrung steigt. Außerdem sind Thiamin-di- und -triphosphat in den Membranen der Nervenfasern enthalten und scheinen der Erregungsleitung und der neuromuskulären Erregungsübertragung zu dienen. **Mangelerscheinungen** führen zu Beriberi (»große Schwäche«) mit folgenden klinischen **Manifestationen:**

- Herz-Kreislauf-System:
  - periphere Vasodilatation mit Eröffnung arteriovenöser Anastomosen und Steigerung des Herzminutenvolumens (Hyperzirkulation)
  - biventrikuläre muskuläre Herzinsuffizienz
  - Retention von Wasser und Salz mit generalisierten Ödemen. Man spricht auch von feuchter Berberi, deren fulminante Verlaufsform in Stunden bis Tagen zum Tode führt.
- Nervensystem:
  - periphere Neuropathie mit Paraesthesien, motorischen und sensorischen Störungen in den distalen Extremitätenabschnitten
  - akute Wernicke-Enzephalopathie (Erbrechen, Fieber Nystagmus, Augenmuskellähmung, Ataxie, Verwirrtheit bis zum Orientierungsverlust und Übergang in Koma und Tod).
  - Erholungsphase: nach Abklingen der akuten Erscheinungen kann ein Korsakow-Syndrom mit retrograder Amnesie, Störung der Merkfähigkeit und Konfabulation längere Zeit oder dauernd bestehen bleiben. Die überwiegend neurologische Verlaufsform wird als trockene Beriberi bezeichnet.

Thiamin kann nur für 1–3 Wochen gespeichert werden. **Hypovitaminose** kommt in **Asien** bei Verwendung von geschältem oder poliertem Reis (hohe Erkrankungsziffern im 19. Jahrhundert) vor. In den entwickelten Ländern kommt Thiaminmangel bei **Alkoholikern** (geringe Zufuhr, herabgesetzte Resorption und Speicherung), bei **einseitiger Ernährung** in der Auffütterungsphase nach Gewichtsverlust und unter **chronischer Dialysebehandlung** vor.

Thiaminmangel kann durch Bestimmung der Erythrozyten-Transketolase erfasst werden. Eine abnorme Beriberi-Disposition kommt durch genetischen Polymorphismus der Transketolase zustande.

Vitamin B_2: Riboflavin. Die biologisch aktiven Derivate, Riboflavinphosphat (Flavinmononukleotid) und Flavin-adenin-dinukleotid entstehen durch Reaktion mit ATP. Sie dienen als prosthetische Gruppen der Flavinenzyme, die als Dehydrogenasen wirken und maßgebend an der **Wasserstoffübertragung innerhalb der Atmungskette** beteiligt sind.

Mangelerscheinungen zeigen sich in Angina, Rötung und Schwellung der Rachenwand, Mundwinkelrhagaden, Cheilosis, seborrhoischer Dermatitis im Gesicht, später generalisierend, normochromer Anämie und Neuropathie. Sie treten oft gleichzeitig mit anderen Hypovitaminosen auf, am häufigsten bei chronischen Alkoholikern.

Der Riboflavinstatus kann durch die Bestimmung der Glutathionreduktase der Erythrozyten oder die Harnausscheidung des Vitamins erfasst werden.

Niacin: Nicotinsäure und Nicotinnamid. Wirken als Vitamine. Nach der Resorption werden sie von allen Geweben aufgenommen und zur Biosynthese der Coenzyme **NAD** (Nicotinamid-adenin-dinucleotid) und **NADP** (Nicotinamid-adenin-dinucleotid-phosphat) verwendet. Diese Verbindungen können im Körper auch aus Tryptophan gebildet werden. NAD und NADP sind als **Coenzyme** der Oxydoreduktasen maßgebend an der **Zellatmung** beteiligt. **Mangelerscheinungen**: Pellagra (»rauhe Haut«) mit folgenden klinischen Manifestationen:

- Dermatitis mit sonnenbrandähnlichem Erythem, zuerst an den Handrücken, dann auch an anderen lichtexponierten Stellen, juckend, in Schuppung übergehend
- Stomatitis (rote, auch ulzerierte Zunge), Hypersalivation, Enteritis, Diarrhö
- neurologische Störungen (Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Schlaflosigkeit, Depressionen, Gedächtnisstörungen, Halluzinationen, Demenz, daneben periphere sensible und motorische Ausfallserscheinungen).

Einprägsam sind die drei »D«: Dermatitis, Diarrhö, Demenz.

In früheren Jahrhunderten bei der vom Mais lebenden Bevölkerung Italiens und Nordamerikas sehr häufig. Nach Anreicherung der Zerealien mit Nikotinsäure kommt die Pellagra nur selten vor, überwiegend bei Tryptophanmangel (Karzinoidsyndrom, Hartnup-Krankheit). Die Substitution kann auch mit Nikotinamid erfolgen.

Vitamin B_6: Pyridoxin. Zur B_6-Gruppe gehören Pyridoxol, Pyridoxamin und Pyridoxal. Die aus allen 3 Vorstufen im Organismus gebildete wirksame Substanz ist Pyridoxalphosphat **und** ist das **Coenzym zahlreicher am Aminosäurestoffwechsel beteiligter Enzyme** (Decarboxylasen, Transaminasen u.a.). Es ist der Cofaktor bei der Umwandlung von Tryptophan in Serotonin und von Serin in Glycin. Außerdem kann es mit Steroidrezeptorkomplexen reagieren und dadurch Steroidwirkungen beeinflussen.

Mangelerscheinungen sind:

- seborrhöähnliche Hauterscheinungen um Augen, Nase und Mund, verbunden mit Stomatitis und Glossitis
- periphere Neuritis und Schwellung und Druckempfindlichkeit synovialer Gewebe (Carpaltunnelsyndrom), EEG-Veränderungen und Krampfbereitschaft
- Sideroblastenanämie.

Spontane **Avitaminosen** scheinen nicht vorzukommen, obwohl **Alkoholiker** häufig ein **Vitamindefizit** aufweisen. Der Alkoholmetabolit Acetaldehyd spaltet den Coenzym-Apoenzym-Komplex. Zur Avitaminose können aber **Medikamente** mit antagonistischer Wirkung gegen Pyridoxin führen (Isoniazid, Penicillamin, Hydralazin). Einige **genetisch bedingte Erkrankungen** sprechen auf pharmakologische Pyridoxindosen an (Anfallsleiden bei Kindern, hereditäre Sideroblastenanämie), ebenso die Hyperhomozysteinämie.

Pantothensäure. Ein Dipeptid aus β-Alanin und 2,4-Dihydroxy-3,3-dimethylbutyrat. Pantothensäure ist eine **Vorstufe des Coenzym A,** das im Stoffwechsel der Acylübertragung, insbesondere der Acetylierung, dient und auf diese Weise bei der Glukoseoxidation, der Gluconeogenese, bei Synthese und Oxidation der Fettsäuren und bei der Steroidhormonsynthese etc. eine Schlüsselrolle spielt.

Im Tierexperiment führt Pantothensäureentzug zu Zeichen der neuromuskulären Degeneration, zur Nebenniereninsuffizienz und zum Tod. Beim Menschen kommen anscheinend keine Defizite vor.

Biotin: Vitamin H. Ein zyklisches Harnstoffderivat, das einen Thiophanring enthält. Es ist als Coenzym am Carboxyltransfer beteiligt und damit für den **Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel** sehr **bedeutsam.** Symptome von **Mangelerscheinungen** sind: **Dermatitis, atrophische Glossitis, Hyperästhesie, Muskelschmerzen, Schwäche, Anorexie, Alopezie, EEG-Veränderungen.** Ein spontanes Vorkommen ist beim Menschen sehr selten.

Eine Hypovitaminose kann durch reichlichen Konsum roher Eier entstehen, da rohes Eiereiweiß das biotinbindende Protein Avidin enthält.

Bei **Kindern** wurde ein **Biotinmangel** nach **längerer parenteraler Ernährung** wegen chronischer entzündlicher Darmerkrankungen beobachtet.

Folsäure: Pteroylmonoglutaminsäure. Speicherkapazität 5–20 mg, davon die Hälfte in der Leber. Nach Ausscheidung in die Galle unterliegt die Folsäure einem enterohepatischen Kreislauf. Soweit Folsäure in der Nahrung als Polyglutamat vorliegt, wird sie an der Darmwand durch eine spezifische Peptidase in die Monoglutamatform übergeführt. Nach der Resorption, noch in der Mukosa, erfolgt an 4 Positionen die Reduktion zur metabolisch aktiven Tetrahydrofolsäure (THF oder FH_4). Diese nimmt Einkohlenstoffradikale (-CH_3, -CHO, -CH-, -CH_2, CHNH, C_2OH)

auf und überträgt sie als Coenzym auf andere Substanzen, insbesondere auf die Methylgruppe von Vitamin B_{12}, und wirkt an der Synthese von Proteinen und Nukleinsäuren mit. Als rasch proliferierendes Gewebe zeigt das Knochenmark als erstes die Folgen der gestörten DNA-Synthese.

! Die einzige klinische Manifestation von Folsäuremangel ist eine megaloblastäre Anämie, die der durch einen B_{12}-Mangel gleicht. Neurologische Störungen kommen nur bei B_{12}-Hypovitaminose vor und sind progredient, wenn bei Vitamin-B_{12}-Mangel nur mit Folsäure behandelt wird.

Folsäuremangel kommt bei **Alkoholikern** (schlechte Ernährung, Hemmung der Folsäureaustritts aus den Leberzellen), **Malabsorption, Hämodialyse, Methotrexat-Therapie, hämolytischen Anämien, Einnahme von Ovulationshemmern** und **antiepileptischen Mitteln.**

Vitamin B_{12}: Cobalamin. Besteht aus 4 reduzierten und voll substituierten Pyrrolringen, die um ein zentrales Kobaltatom gelagert sind.

Stoffwechsel: In der Nahrung ist Cobalamin an Proteine gebunden, aus denen es im Magen proteolytisch freigesetzt wird. Dann verbindet es sich mit einem Glykoprotein, dem sog. R-Binder, der es ins Duodenum transportiert. Dort wird der R-Binder verdaut und das abgetrennte Cobalamin fest an den von den Belegzellen der Magenschleimhaut sezernierten Intrinsic-Fakor (IF) gebunden. Der IF ist durch hohen Neuraminsäuregehalt gegen Proteolyse geschützt. Er transportiert das Cobalamin ins untere Ileum, dessen Enterozyten einen spezifischen Rezeptor für den Cobalamin-IF-Komplex besitzten und ihn per Endozytose aufnehmen. In den Enterozyten wird der Komplex durch lysosomale Enzyme abgebaut und das Cobalamin an das im Blutplasma zirkulierende Transcobalamin II (TC II) abgegeben. TC II schleust dann das Cobalamin in alle Körperzellen ein, ebenfalls über einen spezifischen Rezeptor. In den Zielzellen freigesetzt, wird Cobalamin in die beiden biologisch aktiven Derivate Methylcobalamin und Adenosyl-Cobalamin übergeführt. Im Blut ist das meiste Cobalamin an Transcobalamin I gebunden. Diese Fraktion scheint aus den Leukozyten zu stammen und hat eine lange Verweildauer im Blut, während TC II schnell umgesetzt wird.

Wirkung: Methylcobalamin katalysiert als Coferment die Umwandlung von Homocystein in Methionin. Bei Störung dieser Reaktion ist der Folatstoffwechsel und damit die DNA-Synthese beeinträchtigt. Adenosylcobalamin ist als Coenzym am Abbau ungeradzahliger Fettsäuren beteiligt, die andernfalls in neuronale Lipide eingebaut werden. Vitamin B_{12} senkt erhöhte Serumkonzentrationen von Homocystein.

Folgen eines **Vitamin-B_{12}-Mangels** sind perniziöse Anämie (makrozytäre Anämie, Megaloblastose des Knochenmarks, Leukopenie, Thrombopenie), Glossitis und funikuläre Spinalerkrankung. **Ursachen** sind ungenügende orale Vitamin-B_{12}-Zufuhr, Fehlen des Intrinsic-Faktors (autoimmunologische Läsion der Belegzellen in der Magenschleimhaut, Gastrektomie), Malabsorption, Fischbandwurm und blinde Darmschlingen.

Vitamin C: Ascorbinsäure. Klassisches **Antioxydans,** das u.a. Lipid-Peroxyd-Radikale eliminiert. Als Coenzym verschiedener Hydroxylasen ist Ascorbinsäure an der **Synthese von Kollagen, Proteoglykanen** und anderen Substanzen der interzellulären Matrix von Kapillaren, Knochen und Zähnen beteiligt. Mittels Hydroxylierungsreaktionen dient es auch zur **Synthese von Adrenalin und Nebennierenrindenhormonen.** Durch Amidierung wirkt es am Aufbau verschiedener Peptidhormone mit. Insgesamt sind bis jetzt 8 unterschiedliche Funktionen im Intermediärstoffwechsel nachgewiesen.

Die als **Skorbut** benannte **Hypovitaminose**, die früher besonders in den Wintermonaten auftrat, ist durch rasches Ermüden, Körperschwäche, Hyperkeratose der Haarfollikel mit perifollikulären Hämorrhagien, kleinflächige Hautblutungen, Zahnfleischbluten mit nachfolgendem Zahnausfall, Anämie (sekundäre Störung der Eisenresorption) und hypochondrische Verstimmung gekennzeichnet. Unbehandelte Patienten sterben (wie vor allem Seeleute in früheren Jahrhunderten). Heute erkranken hauptsächlich Kinder, alte Menschen und Alkoholiker sowie schlecht ernährte Bevölkerungen in Entwicklungsländern.

Wundheilungsstörungen und Infektanfälligkeit bei Skorbutkranken haben zur Anwendung pharmakologischer Dosen (1–4 g/Tag) als Schutz gegen Erkältungskrankheiten geführt. Der Effekt ist umstritten.

Body-Mass-Index

Der Body-Mass-Index (BMI) dient der **Berechnung des Körpergewichts** nach folgender Formel: Körpergewicht (kg) dividiert durch das Quadrat der Körpergröße (m^2).

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körpergröße (in m}^2\text{)}}$$

Das Körpergewicht ist abhängig von der Energiezufuhr, bei unzureichender Zufuhr erfolgt eine Gewichtsabnahme, liegt die Energiezufuhr über dem Bedarf, so nimmt das Körpergewicht zu. Zur Beurteilung des Körpergewichtes wird die in Tab. 5.5 dargestellte Klassifizierung vorgenommen.

5.1.2 Unterernährung

Definition. Im weitesten Sinne bedeutet Unterernährung, dass einer oder mehrere der 40 bisher bekannten essenziellen Nahrungsbestandteile im Körper nicht in ausreichender Menge vorhanden sind und dass dadurch Gesundheit und Leistungsfähigkeit beeinträchtigt werden.

Im Folgenden werden die **kalorische Unterernährung,** die obligatorisch mit Eiweißmangel verbunden ist, und der Eiweißmangel bei isokalorischer Ernährung behandelt. Sekundäre Hypovitaminosen sind dabei häufig.

5

Tabelle 5.4. Wasserlösliche Vitamine

Vitamin	Quellen	Tagesbedarf	Überdosierungserscheinungen
Vitamin B_1 (Thiamin)	in allen pflanzlichen und tierischen Nährstoffen, besonders reichlich in Hefe, Vollkornprodukten, Sonnenblumenkernen und Schweinefleisch	0,5 mg/1000 kcal	Vitamin B_1-Hypervitaminosen sind nicht bekannt. Bei parenteraler Applikation kann es zu schockartigen Überempfindlichkeitsreaktionen kommen.
Vitamin B_2 (Riboflavin)	reichlich enthalten in Milch, Käse, Leber, Eiern, Blattgemüse und Vollkornprodukten	0,5 mg/1000 kcal	nicht bekannt
Niacin	in Leber, Fleischwaren, Fisch, Geflügel, Vollkornprodukten, Nüssen und Leguminosen	6,6 mg/1000 kcal 60 mg Nahrungstryptophan entsprechen der Zufuhr von 1 mg Nikotinsäure	In pharmakologischen Dosen verursacht Nikotinsäure oft Flush, Pruritus, gastrointestinale Störungen und Leberschäden, während Nikotinamid gut verträglich ist. Nikotinsäure findet als Vasodilatator und zur Behandlung der Hypertriglyzeridämie Verwendung.
Vitamin B_6 (Pyridoxin)	reichlich in Hefe, Weizen, Mais und Leber	1,5–2,0 mg	Bei Tagesdosen >50 mg können langfristig Parästhesien auftreten.
Pantothensäure	ubiquitäres Vorkommen, vor allem in Fleischsorten, Leber und Eidotter	4–7 mg	keine toxischen Effekte
Biotin	in Leber, Niere, Eigelb und Hefe, wird in großen Mengen von Darmbakterien gebildet	1,5–2 mg	nicht bekannt
Folsäure	besonders in frischen grünen Gemüsen, Leber, Hefe und Früchten (wird durch längeres Kochen bis zu 90% zerstört)	0,3 mg	nicht bekannt
Vitamin B_{12} (Cobalamin)	nur im Fleisch und in Milchprodukten, synthetisieren können es ausschließlich Mikroorganismen, zu denen die Darmbakterien gehören	0,003 mg	nicht bekannt
Vitamin C (Ascorbinsäure)	Zitronen, Orangen, Grapefruit, Erdbeeren und Kohlsorten. Wichtige Quelle sind auch Kartoffeln. Zerstörung durch Kochen, Oxydation an der Luft und durch Alkali	60 mg ab 10 mg besteht Skorbutschutz (mit dieser Menge wird im Körper ein konstantes Depot von 1500 mg gebildet)	Überschüssige Ascorbinsäure wird mit dem Urin ausgeschieden oder zu Oxalat metabolisiert. Bei Tagesdosen über 1000 mg über längere Zeit kann es daher zu Oxalatsteinen in den Harnwegen kommen.

Ursachen. Die Kausalfaktoren kommen nicht selten in Kombinationen vor und summieren sich dann in ihren Effekten auf den Ernährungszustand:
- **mangelhafte Nahrungsmittelversorgung:** aus äußeren oder materiellen Gründen (Krieg, Gefangenschaft, Hunger in übervölkerten, verarmten Regionen etc.)
- **Nahrungsverweigerung:** aus politischen oder religiösen Gründen, bei psychiatrischen Erkrankungen und Anorexia nervosa
- **Appetitmangel:** bei organischen Erkrankungen, insbesondere Krebsleiden, Infektionen, schwere Herzinsuffizienz, Intoxikationen, Alkoholismus, Depressionen, Hospitalisation, sekundäre Anorexie bei Marasmus
- **Störungen der Nahrungsaufnahme:** Bewusstseinsstörungen, Lähmungen, Erkrankungen des oberen Verdauungstraktes, rezidivierendes Erbrechen
- **Störungen der Nahrungsverwertung:** Maldigestion und Malabsorption bei Erkrankungen der Verdauungsorgane.
- **erhöhte, durch die Nahrungsaufnahme nicht gedeckte Energie- und Eiweißverluste:** bei Fieber, Hyperthyreose, Verletzungen, Operationen und großen körperlichen Belastungen
- **erhöhter Eiweißbedarf:** Wachstumsalter.

Pathophysiologie.

Totaler Hunger: Völliger Entzug von Flüssigkeit und Nahrung (z.B. bei Verschütteten). Maximale Toleranz 12 Tage. Exitus infolge Dehydratation.

Totales Fasten: Völliger Kalorienentzug bei Zufuhr von Wasser, Salz und evtl. Vitaminen. Erschöpfung der Glykogenreserve innerhalb eines Tages. Absinken des Blutzuckers, starke Drosselung der Insulinsekretion. Dadurch Mobilisierung des Depotfet-

Tabelle 5.5. BMI-Klassifizierung

Status		BMI (kg/m²)	Krankheits-risiko
Untergewicht		<18,5	erhöht
Normal		18,5–24,9	normal
Übergewicht		25,0–29,9	erhöht
Fettsucht	Fettsuchtklasse I	30,0–34,9	hoch
	Fettsuchtklasse II	35,0–34,9	sehr hoch
	Fettsuchtklasse III	≥40,0	extrem hoch

tes (Lipolyse). Die Fettsäuren werden zur Hauptenergiequelle, zum Teil nach Überführung in Ketonkörper in der Leber. Der Blutzucker wird durch Gluconeogenese aus Muskel- und Organeiweiß auf niedrigem Niveau gehalten, um das Gehirn zu versorgen. Nach 2 Wochen stellt sich das Gehirn überwiegend auf Ketonkörperverbrennung um, was eine Verminderung der Gluconeogenese und damit eine Verlangsamung der Eiweißeinschmelzung zur Folge hat. Wenige Tage nach Beginn des Fastens schwindet das Hungergefühl, wahrscheinlich infolge Drosselung der Insulinsekretion. Wenn die Hälfte des Eiweißbestandes bei normalem Ausgangsgewicht verbraucht ist, kommt es zum Exitus infolge Schwäche der Atemmuskulatur, selbst wenn die Fettdepots noch nicht ganz entleert sind. In der Schlussphase ist der Eiweißabbau beschleunigt, weil mit dem Rückgang des Speicherfettes Eiweiß vermehrt zur Energiegewinnung verbrannt wird. Adaptationsmechanismen gegen den Verlust der fettfreien Körpersubstanz: Reduzierung der körperlichen Aktivität, Verzögerung des Wachstums, Amenorrhö, Drosselung der Schilddrüsenfunktion mit Senkung des Grundumsatzes und der Körpertemperatur.

Chronische unterkalorische Ernährung: Das Fettgewebe schwindet. Da der Energiebedarf meistens nicht gedeckt ist, wird auch Nahrungseiweiß verbrannt und steht nicht zum Ersatz der Eiweißverluste des Körpers zur Verfügung. Mit Ausnahme des Gehirns nimmt die Größe der Organe ab. Besonders stark bildet sich die Muskulatur zurück. Kinder verlangsamen ihr Wachstum, die Pubertät tritt verzögert ein. Es kommt zur Anämie. Wundheilung und Infektabwehr sind gestört. Massiv beschleunigt wird der Verlust an fettfreier Körpermasse bei Stressbelastungen (Traumen, Infekte, Verbrennungen), weil erhöhter Glukoseverbrauch die Gluconeogenese und damit vor allem den Abbau von Muskeleiweiß steigert, während der Eiweißbedarf für Wundheilung und Antikörperbildung zunimmt.

Isokalorische Eiweißmangelernährung: Bei genügender Energiezufuhr, meistens durch hohen Kohlenhydratkonsum, reicht das Eiweißangebot quantitativ oder qualitativ nicht aus, um den Aminosäurenbedarf des Körpers zu decken. Anders als bei unterkalorischer Ernährung sinkt dabei die Konzentration der Aminosäuren im Plasma und deren Angebot an die Leber ab, weil das vermehrt sezernierte Insulin die Abgabe von Aminosäuren aus der Muskulatur hemmt. Das Serumalbumin sinkt und die Leber verfettet. Es kann zu Ödemen kommen. Akzeleriert wird der Eiweißmangel trotz isokalorischer Ernährung durch Stressbelastungen mit erhöhtem Bedarf an Proteinen.

Vitaminmangel: Im Zustand der chronischen Unterernährung ist auch mit Vitaminmangel zu rechnen.

Epidemiologie. In vielen Entwicklungsländern ist ein hoher Prozentsatz der Bevölkerung quantitativ und qualitativ unterernährt. Kinder bleiben dort im Wachstum zurück und sind stark infektanfällig.

Viele Patienten mit chronischen Krankheiten, insbesondere mit Karzinomen sind unterernährt, ebenso hinfällige alte Menschen.

Klinik. Gewichtsverlust bis zum Marasmus (unter 70% vom Idealgewicht), Schwund der Fettpolster, zuletzt des Wangenfettpfropfes, Hervortreten des Skeletts, Muskelatrophie, allgemeine Körperschwäche, geistige Verlangsamung bis zur Apathie, Abnahme der Speichelsekretion, des Grundumsatzes und der Basaltemperatur, Bradykardie, Hypotonie, gesteigerte Infektanfälligkeit. Ödeme bei Hypoproteinämie.

Diagnostik. Zur quantitativen Beurteilung der Ernährungszustandes dient der BMI, er beträgt <18,5 kg/m². Infolge Drosselung der Schilddrüsenfunktion besteht oft eine Bradykardie. Bei Exsikkose stehende Hautfalten, bei hochgradigem Eiweißmangel Ödeme.

Laborwerte: Herabgesetzte Konzentration einiger Plasmaproteine (Albumin, Transferrin, Präalbumin, Retinol-bindendes Protein). Gesamtkreatininausscheidung im Harn in Relation zur Körpergröße auf weniger als 90% des Standards erniedrigt. Normochrome Anämie.

Therapie. Chronische Unterernährung führt zur Inaktivitätsatrophie von Pankreas und Dünndarm. Im Dünndarm nehmen Zottenhöhe, Mitoseindex sowie der Gehalt an Disaccharidasen und Dipeptidasen ab. Das geschieht auch bei langdauernder parenteraler Ernährung. Die Steigerung bzw. Wiederaufnahme der oralen Nahrungszufuhr muss deshalb schonend und stufenweise, am besten unter Fermentsubstitution erfolgen. Lactoseintoleranz und Malabsorption können sonst zu Schwierigkeiten führen.

Eiweißreiche Ernährung: Normalerweise beträgt der tägliche Eiweißumsatz etwa 200 g. Dabei werden 80–90% der freigesetzten Aminosäuren reutilisiert und 10–20% (die mit der Nahrung ersetzt werden müssen) metabolisiert. Bei gewöhnlichem Eiweißmangel bleibt die Abbaurate konstant, während die Syntheserate zurückgeht. Bei stressakzentuiertem Eiweißmangel (Infekte, Traumen etc.) steigt die Abbaurate erheblich, die Syntheserate nur wenig, so dass die Diskrepanz wesentlich größer wird als bei stressunabhängigem Eiweißmangel. In diesen Situationen kann eine Proteinzufuhr von 100–140 g/Tag zum Ausgleich des Proteindefizits nötig werden, wobei der Energiebedarf mit Kohlen-

hydraten und Fett gedeckt sein muss. Die Stickstoffbilanz sollte in jedem Fall wieder positiv werden, was manchmal durch zusätzliche Anabolikagaben leichter zu erreichen ist. Bei isokalorisch ernährten Gesunden lässt sich die Stickstoffbilanz durch Proteinüberschüsse nicht verbessern.

Sondenernährung: Indiziert bei Unterernährung infolge gestörter oraler Nahrungsaufnahme (Inappetenz, Schluckstörungen, Passagehindernissen im oberen Verdauungstrakt, Bewusstlosigkeit). **Kontraindikationen:** Unstillbares Erbrechen, obere gastrointestinale Blutungen und Ileus. Die **Sonden** zur enteralen künstlichen Ernährung können **nasogastral, nasoduodenal**, durch **Gastrostomie, Jejunostomie** oder **perkutane Endoskopie** platziert werden. Man verwendet Verweilsonden mit kontinuierlicher Zufuhr der Sondennahrung durch Infusionspumpen. Permanent notwendige Sondenernährung erfolgt in der Regel durch ein **Gastrostoma (PEG),** das die Verwendung eines dicken Schlauches anstelle der dünnen Nasensonden erlaubt.

Parenterale Ernährung: Indiziert bei Patienten, die nicht essen können, eine oral zugeführte Diät nicht ausreichend resorbieren und nicht per Sonde ernährt werden können (postoperative Zustände mit Kurzdarm, akute Pankreatitis, Morbus Crohn, enterokutane Fisteln, akute Enteritis durch Zytostatika- oder Strahlentherapie). Kurze Perioden der parenteralen Ernährung (bis 7 Tage) lassen sich mit Glukose- und Elektrolytinfusionen überbrücken. Danach hat eine isokalorische parenterale Zufuhr von Aminosäuren und Kalorienträgern zu erfolgen. Den Energiebedarf decken 20–50%ige Glukoselösungen und 10–20%ige Fettemulsionen. Die Applikation erfolgt durch einen zentralen Venenkatheter.

5.1.3 Essstörungen

Anorexia nervosa

Definition. Psychogene, fast nur bei Mädchen und jungen Frauen bis zum 25. Lebensjahr vorkommende, potenziell lebensbedrohende Magersucht, gekennzeichnet durch die Weigerung, das Körpergewicht über 85% der Norm zu halten. Es werden 2 Typen unterschieden:
- restriktiver Typ: Patienten ohne oder mit seltenen Bulimiephasen.
- Fressphasen/Purgierungs-Typ: Patienten mit regelmäßigen Bulimiephasen, gekennzeichnet durch unmäßiges Essen und anschließende Gewichtsreduktion mittels induziertem Erbrechen und Abführmitteln.

Epidemiologie. Über 90% der Kranken sind weiblichen Geschlechts. Unter den 15–34-Jährigen beträgt die Prävalenz 1–10/100000. Die Mehrzahl der Patientinnen gehört den mittleren und höheren sozialen Klassen an. Die Krankheit beginnt am häufigsten zwischen dem 14. und 17., nur ausnahmsweise nach dem 30. Lebensjahr.

Ätiologie.
Genetische Disposition: Von den Geschwistern der Patientinnen erkranken 6–10% ebenfalls an Anorexia nervosa. Die Konkordanzrate bei monozygoten Zwillingen liegt mit 6% über der von dizygoten.

Psychopathologische Determinanten: Ihrem Charakter nach sind viele Patienten perfektionistisch mit einem Streben nach Anerkennung, besitzen aber ein geringes Selbstvertrauen. Sie haben Schwierigkeiten bei der Konfliktbewältigung und tragen negative Emotionen wie Ärger, Traurigkeit oder Angst möglichst nicht nach außen. Enge Freundschaften werden kaum eingegangen. Die Selbsteinschätzung des Körpers, das Körpergefühl, ist gestört. Ihr Körpergewicht schätzen die Patientinnen keineswegs als abnorm ein. Die meisten sind mit ihrem Befinden zufrieden und streiten mit beeindruckender Hartnäckigkeit die Notwendigkeit einer Gewichtszunahme ab. In schweren Fällen wird uneinsichtig und zwanghaft am Untergewicht festgehalten. Die Krankheit nimmt schließlich psychotische Züge an mit selbstzerstörerischer Tendenz bis hin zum Exitus durch Suizid oder in der Kachexie.

Pathogenese. Zur Anorexia nervosa führen Entwicklungsstörungen mit unterschiedlichen Mustern im Zusammenwirken mit einer disponierenden mentalen Konstellation. Bei 10–14-jährigen Mädchen ist die Angst vor dem Dickwerden in der Pubertät ein Motiv, das Essen einzuschränken. Sie scheuen sich auch davor, mit entsprechenden Körperformen in die weibliche Rolle hineinzuwachsen und wünschen sich in die Kindheit zurück. Von den 15- bis 17-Jährigen eifern einige dem von Models verkörperten Schlankheitsideal nach. Die Abmagerung kann auch Ausdruck des Selbstbestimmungswillens gegenüber dominierenden Eltern sein, die sich in alle Belange der Jugendlichen einmischen, die Nahrungsaufnahme aber nicht kontrollieren können. Bei anderen diesen Alters ist die Abmagerung eine Angst- oder Abwehrreaktion an der Schwelle zum Erwachsenenalter. Man leidet an Isolierung und nach der Ablösung vom Elternhaus an Heimweh, hat Minderwertigkeitsgefühle in der Berufsausbildung bzw. im Studium und zweifelt am eingeschlagenen Lebensweg. Wenn sich die Essstörung einmal etabliert hat, tragen perpetuierende Faktoren zu ihrer Fortdauer bei, vor allem die ständige Angst dick zu werden. Zuletzt nimmt die Essstörung zwanghaften Charakter an und wird zum psychiatrischen Problem, zumal sie mit Depressionen einhergehen kann.

Bei der typischen Anorexia nervosa werden Appetit und Hungergefühl verneint, obwohl Gedanken an das Essen viele Patienten beschäftigen. Für andere bereiten sie aufwendige Speisen zu. Die Nahrung wird vor allem bei gemeinschaftlichen Mahlzeiten zurückgewiesen. Zureden und Lob verstärken die Abwehr. Eher wird heimlich gegessen, dabei durchaus wählerisch. Besonderen Anreiz scheinen gestohlene Speisen auszuüben (Speisekammerdiebstahl). Unkontrolliertes Essen löst Schuldgefühl aus und wird ebenso wie erzwungenes Essen mit Erbrechen oder Abführmitteleinnahme kompensiert. Viele Patientinnen treiben

sehr aktiv Sport, was die Stabilisierung des Untergewichts erleichtert. Da die Bulimiephasen bei der restriktiven Anorexia nervosa relativ selten sind, halten sich die Komplikationen durch induziertes Erbrechen und Abführmittelabusus einigermaßen in Grenzen. Der Fressphasen-Purgierungs-Typ gefährdet sich dagegen erheblich (▶ unten).

Klinik.

Anamnese: Die Befragung der Patienten ist oft wenig ergiebig. Von Eltern und Freunden lassen sich oft wichtige Informationen über die Entwicklung des Krankheitsbildes und determinierende Faktoren erhalten. Gewöhnlich treten dann charakteristische Züge einer Anorexia nervosa zutage.

Symptome der inadäquaten Nahrungszufuhr sind Amenorrhö, kalte Hände und Füße, Hauttrockenheit, Haarverlust, Kopfschmerzen, Schwindel, Lethargie, Anorexie, Konzentrations- und Entscheidungsschwäche, Irritabilität, Depression, Zurückgezogenheit, Anorexie.

Diagnostik. Organische Krankheiten sind auszuschließen.

Körperliche Befunde: Kachexie, Muskelschwund, Hypothermie, Akrozyanose, Ruhebradykardie, orthostatische Hypotonie, manchmal Unterschenkelödeme.

Laborwerte: Hypoglykämie, erhöhte Leberwerte, Leukopenie, EKG-Veränderungen (Niedervoltage, Repolarisationsstörungen).

Therapie. Bei akuter Gefährdung durch schwere Unterernährung und Volumenmangel können **Glukose-, Elektrolyt- und Plasmainfusionen** erforderlich sein. Vorübergehend wird auf **Sondenernährung** nicht zu verzichten sein. Totale parenterale Ernährung kommt nur für Ausnahmefälle in Betracht.

Auch in weniger schweren Fällen ist es meistens notwendig, die Behandlung stationär zu beginnen. Die Entfernung aus konfliktträchtigem Elternhaus und die Gewinnung neuer Bezugspersonen sind wichtige Voraussetzungen für den therapeutischen Erfolg. Für den Arzt und seine Helfer gilt es, zunächst, durch freundlichen, unaufdringlichen Kontakt das Vertrauen und die Kooperationsbereitschaft des Patienten zu wecken. Sie müssen dabei Geduld beweisen und dürfen sich nicht provozieren lassen. Die Auffütterung muss mit kleinen häufigen Mahlzeiten eingeleitet werden, um gastrointestinale Störungen zu vermeiden. Viel Zuspruch ist erforderlich, um die Angst vor dem Dickwerden zu zerstreuen. Dabei kann es hilfreich sein, das anzustrebende Mindestgewicht stufenweise heraufzusetzen. Mit steigendem Körpergewicht werden die Patienten meistens zugänglicher und einsichtiger. Je nach Körpergröße sind für eine tägliche Gewichtszunahme von 200–400 g etwa 3000–5000 kcal zu geben. Unerlässlich ist eine langfristige ambulante Nachsorge durch den als Bezugsperson akzeptierten Arzt oder einen geschulten Psychotherapeuten. Erkannte Konflikte sind nach Möglichkeit zu beheben. Die Familie ist in die Behandlung und Betreuung einzubeziehen. Medikamente wie Cyproheptadin, trizyklische Antidepressiva, L-Dopa und Metoclopramid sind von untergeordneter Bedeutung und meistens entbehrlich. Patienten mit schweren Verhaltensstörungen und Depressionen bedürfen jedoch der fachpsychiatrischen Behandlung, bei der auch Antidepressiva einzusetzen sind.

Prognose. Die Krankheitsdauer erstreckt sich oft über Jahre. Rückfälle nach gelungener Auffütterung sind nicht selten. Vom Therapeuten und von den Angehörigen werden viel Ausdauer und Engagement verlangt. Von den Patienten mit typischer Anorexia nervosa werden etwa 40% asymptomatisch, 30% deutlich gebessert, während 20% symptomatisch bleiben und bis zu 10% durch Suizid oder an somatischen Komplikationen (Infekte, plötzlicher Herztod, Ösophagusruptur u.a.) sterben.

Bulimia nervosa

Definition. Hauptsächlich bei Adoleszenten und jungen Erwachsenen weiblichen Geschlechts vorkommende Essstörung, die gekennzeichnet ist durch wöchentlich mindestens 2 kurze triebhafte Phasen exzessiven Essens mit anschließender Gewichtsreduktion durch induziertes Erbrechen, Laxanzien und Diuretika. Die Patienten verbergen ihr Verhalten vor der Familie und Freunden und sind versessen darauf, schlank zu sein.

Epidemiologie. Man rechnet unter Teenagern mit einer Prävalenz von 5%, wobei die Mehrzahl mittleren oder höheren sozialen Schichten angehört. Dazu passt, das die Bulimia nervosa in armen Ländern selten ist.

Ätiologie. In den Familien besteht häufig eine Tendenz zum Übergewicht, der sich die Patientinnen widersetzen, ohne Essimpulse unterdrücken zu können. Ob genetische Störungen der Sättigungsregulation vorliegen, ist ungewiss. Die Kranken sind überwiegend impulsive Naturen, bei denen auch der Missbrauch von Drogen und Alkohol und Promiskuität vorkommen.

Pathogenese. Das Fasten und die Purgierungsmaßnahmen nach den Phasen unmäßigen Essens erzeugen neues Hungergefühl, aus dem ein Circulus vitiosus erwächst. Selbstvorwürfe und reaktive Depressionen bleiben nicht aus. In den Fressphasen werden große Mengen zumeist kohlenhydratreicher Nahrung verschlungen.

Klinik.

Anamnese: Durch Befragung ist die Verhaltensstörung schwierig zu eruieren. Oft gelingt es erst, wenn eindeutige somatische Komplikationen vorliegen.

Symptome der exzessiven Essphasen: Gewichtsanstieg, Völlegefühl, Lethargie. Auf der psychischen Seite Schuldgefühl, Depression, Angst.

Diagnostik.

Körperliche Befunde: Das Gewicht ist normal oder leicht erhöht. Hinweise auf induziertes Erbrechen sind Hautläsionen auf den

Handrücken über den Metakarpophalangealgelenken, die beim Berühren der Rachenwand entstehen und Erosionen an den Zähnen durch häufige Einwirkung sauren Magensaftes. Typisch ist eine Vergrößerung der Speicheldrüsen. Der saure Reflux führt oft zu Sodbrennen, der Laxanzienabusus zur Dehydratation mit Hypotonie und zur Adynamie.

Laborbefunde: Hypokaliämie oft erheblichen Grades mit hypokaliämischer Myopathie und Nephropathie, auch mit Herzrhythmusstörungen. Hyponatriämie mit Exsikkose bis zum Kreislaufschock. Bei überwiegendem Erbrechen metabolische Alkalose durch HCl-Verluste, bei überwiegendem Laxanzienabusus metabolische Alkalose durch Bikarbonatverluste mit dem Stuhl.

Therapie. Der Arzt wird oft erst bei schweren Komplikationen wie Kreislaufkollaps, Hypokaliämie mit extremer Körperschwäche und Störungen des Säure-Basen-Haushalts zugezogen. Initial ist in solchen Fällen eine intensivmedizinische stationäre Behandlung erforderlich. Im Übrigen bedarf es einer intensiven Verhaltenstherapie, auch in Gruppen, durch einen Psychotherapeuten oder Psychiater. Antidepressiva sind manchmal hilfreich. Generell ist die Bulimia nervosa eine chronische Erkrankung mit hoher Rückfallquote und somatischen Komplikationen, die zum Tode führen können.

5.1.4 Fettsucht

Definition. Unter Fettsucht versteht man Übergewicht durch Fettansatz. Übergewicht kann auch durch starke Muskulatur, schweren Knochenbau und Ödeme bedingt sein, doch zeigt schon der Aspekt, ob eine Vermehrung des Fettgewebes vorliegt. Bei einem BMI >30 kg/m^2 ist stets das Körperfett vermehrt, sofern keine Ödeme vorliegen. Der Anteil des Fettgewebes an der Körpersubstanz beträgt normalerweise für Männer 15–20% für Frauen 20–25%. Er kann bei der Fettsucht 50% erreichen.

Die physiologische Regulation der Energiebilanz

Die Nahrungsaufnahme wird durch Hunger bzw. Appetit und Sättigungsgefühl normalerweise so reguliert, dass sie den metabolischen Bedürfnissen des Organismus genügt und das Körpergewicht in engen Grenzen stabilisiert. Wichtigstes Energiedepot des Körpers ist das Fettgewebe. Dort wird nach jeder Mahlzeit überschüssige Nahrung in Form von Triglyzeriden gespeichert. Zwischen den Mahlzeiten findet durch Lipolyse die Freisetzung von Energieträgern aus dem Fettgewebe statt. Um das Fettdepot konstant zu halten, muss die Nahrungsaufnahme mit dem Energieverbrauch des Körpers ins Gleichgewicht gebracht werden. Schaltstelle für diese Regulation ist der **Hypothalamus,** der **stimulierende und hemmende humorale Impulse empfängt** und entsprechende **neurale Impulse aussendet.** Dieser höchst komplexe Regulationsmechanismus ist noch unvollständig geklärt. Man kennt aber aus Tierversuchen einige beteiligte **Peptidhormone** und ihre Angriffspunkte:

- **α-Melanozyten-stimulierendes Hormon (α-MSH):** Das vom Proopiomelanocortin (POMC) abgeleitete Peptid wird im Nucleus arcuatus des Hypothalamus gebildet. Es reagiert mit dem Rezeptor MC4R am benachbarten Nucleus paraventricularis und bewirkt auf diesem Weg eine Verminderung der Nahrungsaufnahme und eine Steigerung des Energieverbrauchs.
- **Leptin:** Das Peptidhormon wird von den Fettzellen gebildet und ins Blut sezerniert. Steigende Konzentrationen signalisieren eine Zunahme, sinkende eine Abnahme des Fettdepots. Im Nucleus arcuatus des Hypothalamus stimuliert Leptin die Sekretion von α-MSH und übt damit einen anorexiegenen (appetithemmenden) Effekt aus. Ausgangspunkt für die Entdeckung des Leptins war die Identifizierung des Gens, das für die Entstehung der Fettsucht bei genetisch fettsüchtigen ob/ob-Mäusen verantwortlich ist. Die Mutation betraf das für Leptin kodierende Gen. Mit rekombinantem Leptin konnte bei den Tieren in kurzer Zeit eine deutliche Gewichtsabnahme erzielt werden. Die gleiche anorexiegene Wirkung wie Leptin hat Insulin, da es ebenfalls im Nucleus arcuatus des Hypothalamus die Sekretion von α-MSH anregt.
- **Neuropeptid Y (NPY) und Agouti-related-Protein (AgRP):** Diese beiden Peptide werden auch im Nucleus arcuatus gebildet, wirken aber orexiegen (appetitanregend). Das geschieht über Rezeptoren am Nucleus paraventricularis und durch einen direkten Hemmeffekt auf die α-MSH-sezernierenden Neurone.
- **Ghrelin und Peptid $YY_{3\text{-}36}$ (PYY):** Über spezifische Rezeptoren empfangen die NPY- und AgRP-sezernierenden Neurone hormonale Signale aus dem Darmtrakt. Durch das in der Magenwand beim Fasten vermehrt sezernierte Peptid Ghrelin werden sie stimuliert, durch das postprandial im terminalen Ileum und Kolon freigesetzte PYY gehemmt. Letzteres hemmt auch die präprandiale Sekretion von Ghrelin und wirkt damit doppelt appetitzügelnd (▶ unten).

Metaboliten: Hypoglykämie erzeugt Hungergefühl, doch ist die Glukose kein physiologischer Appetitregulator. Ketonkörper, die beim Fasten verstärkt gebildet werden, vermindern den Appetit und scheinen den Kalorienentzug erträglich zu machen.

Höhere Zentren: An der Kontrolle der Nahrungsaufnahme sind auch höhere Zentren beteiligt, insbesondere die Corpora amygdaloidea und die Rindenbezirke des limbischen Systems, deren sensorische Afferenzen aus den Riechzentren kommen. Von diesen Regionen gehen teils hemmende, teils fördernde Stimuli auf die Nahrungsaufnahme aus. Sie scheinen vor allem den Appetit und damit die Qualität der aufgenommenen Nahrung zu steuern. Auf das letztlich von der Großhirnrinde kontrollierte Essverhalten nehmen auch optische und Geschmackseindrücke sowie psychologische, soziale und genetische Faktoren Einfluss.

Epidemiologie. Die Prävalenz der Fettsucht ist in den letzten Jahrzehnten weltweit deutlich gestiegen. In Amerika haben 61%

der Erwachsenen zwischen 20 und 74 Jahren Übergewicht oder Fettsucht. Die Häufigkeit der Fettsucht nimmt zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr kontinuierlich zu und fällt zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr wieder ab. Auch im Kindesalter nimmt die Übergewichtigkeit zu. Kinder normalgewichtiger Eltern, die im Alter von 1–2 Jahren übergewichtig sind, haben kein erhöhtes Risiko, als Erwachsene fettleibig zu werden. Das Risiko steigt aber auf über 50%, wenn eine Fettsucht nach dem 6. Lebensjahr besteht. Bei 10–14-jährigen fettleibigen Kindern, deren Eltern Fettsucht haben, besteht für das Erwachsenenalter ein Fettsuchtrisiko von 79%.

Ätiologie und Pathogenese.

Genetische Faktoren:

- **Monogene Ursachen:** In seltenen Fällen von extremer Fettsucht konnten Mutationen des Leptingens mit fehlender oder stark verminderter Bildung des appetithemmenden Peptids nachgewiesen werden. Zwei stark fettsüchtige Schwestern aus einer blutsverwandten Familie mit hohem Serumleptin wiesen einen Defekt am Gen für den hypothalamischen Leptinrezeptor auf. Sie litten zugleich an Ausbleiben der Pubertät, hypogonadotropem Hypogonadismus und sekundärer Hypothyreose. Daraus folgt, dass dem Leptin-/Leptinrezeptor-System auch für die endokrinen Regulationen im Hypothalamus Bedeutung zukommt. Im Hypothalamus stimuliert Leptin die Freisetzung von α-MSH aus Proopiomelanocortin (POMC), das die Signalkette fortsetzt, indem es im Nucleus paraventricularis mit dem Rezeptor MC4R reagiert (▶ oben). Es konnte gezeigt werden, dass schwere Fettsucht auch durch einen Mangel an α-MSH entsteht. In diesem Fall betrifft der genetische Defekt die Prohormon-Convertase I, die α-MSH aus POMC abspaltet. Massive Fettsucht resultiert ebenso bei genetischen Defekten des Rezeptors MC4R. Nach neueren Untersuchungen liegt der schweren pädiatrischen Fettsucht in 3–5% der Fälle eine genetische Anomalie des MC4R vor. Patienten mit der gewöhnlichen Fettsucht haben im Serum deutlich erhöhte Leptinkonzentrationen, die offensichtlich ineffektiv sind und auf eine Leptinresistenz hinweisen.
- **Polygene Ursachen:** Es wurde eine große Zahl menschlicher Gene identifiziert, die Variationen in ihren DNA-Sequenzen aufweisen und zur Fettsucht beitragen mögen. In großen Populationsstudien wurden über 250 Gene, Marker und Chromosomenregionen mit menschlicher Fettsucht verknüpft. Geneffekte im Einzelnen und die Interaktion der mit Fettsucht assoziierten Gene untereinander und mit Umweltfaktoren sind noch zu analysieren. Der genetische Hintergrund erklärt etwa 40% der Varianz der Körpermasse.

Umweltfaktoren: Fettleibigkeit entsteht durch überschüssige Energiezufuhr. Aber nur in der Anstiegsphase des Körpergewichts ist die Energiebilanz positiv, entweder durch Steigerung der Nahrungs- bzw. Energiezufuhr, durch Abnahme des Energieverbrauchs oder durch beides. Ungeklärt ist die Frage, ob der Gewichtsanstieg nach Erreichen eines erhöhten Sollwertes zum Stehen kommt oder durch endogene Gegenregulation. Nach Erreichen eines stabilen Übergewichtes ist die Energiebilanz wieder ausgeglichen. Da bei fettleibigen Personen auch die fettfreie Körpermasse vermehrt ist, haben sie einen erhöhten Grundumsatz. Um ihr Gewicht konstant zu halten, müssen sie deshalb etwas mehr essen als vergleichbare normalgewichtige Personen.

Ernährung: Sie trägt auch bei genetischer Disposition maßgeblich zur Entstehung der Fettsucht bei. So ist die Häufigkeit der Fettsucht in Kriegszeiten stark gesunken. Bei Pima-Indianern in Arizona hat die Urbanisierung zu einer epidemischen Zunahme von Fettsucht und Diabetes mellitus geführt. Bei ihnen stieg der Fettanteil an den Nahrungskalorien von 15 auf 50%. Gleichzeitig nahm die körperliche Aktivität ab. Auch bei den Eingeborenen in Nordaustralien kam es durch die Modernisierung der Umwelt zum Anstieg des Körpergewichts mit hoher Prävalenz von Typ-2-Diabetes und Hypertriglyzeridämie.

Bewegungsmangel: In die Energiebilanz geht neben der Energiezufuhr als zweite Determinante der Energieverbrauch des Körpers ein. Er wird durch den Grundumsatz und die Thermogenese, vor allem aber durch die körperliche Aktivität bestimmt. Überwiegend sitzende Tätigkeit und durch Behinderungen bedingte Immobilität begünstigen die Entstehung der Fettsucht erheblich, die den Bewegungsmangel meistens noch verstärkt.

Psychische und soziale Faktoren: Ängstliche und depressive Verstimmungszustände können den Anstoß zur Entwicklung einer Fettsucht geben, auch Schuldgefühle, Enttäuschung, Frustration und Langeweile. Man hat die Fettsucht in diesen Fällen als kontradepressives bzw. anxiolytisches Abwehrverhalten interpretiert. In manchen Gesellschaften gilt Übergewicht als erstrebenswertes Statussymbol und erhält dadurch eine positive Bewertung. Nicht selten führen berufliche Exposition (Gastwirte, Köche, Metzger) und gesellschaftliche Verpflichtungen durch reichliches Essen und Trinken zur Fettleibigkeit. Häufig tritt der Gewichtsanstieg nach Aufgabe des Rauchens ein. Dabei handelt es sich wahrscheinlich um den Wegfall der appetithemmenden Wirkung des Nikotins.

Endokrine Erkrankungen mit Fettsucht: Hypothalamische Fettsucht (bei Zwischenhirnläsionen), Cushing-Syndrom (Gesichts- und Stammfettsucht), Hypothyreose, Insulinome.

Klinik. Das Ausmaß der Beschwerden ist vom Schweregrad der Fettleibigkeit abhängig. Geklagt wird am häufigsten über ein Nachlassen der körperlichen Leistungsfähigkeit, Atemnot, Herzbeschwerden, Schmerzen im Rücken und in den Gelenken, abendliches Anschwellen der Beine, Einschlafen im Sitzen, Konzentrationsschwäche und Obstipation. Für viele Patienten resultiert aus erfolglos bekämpftem Übergewicht eine erhebliche psychische Belastung, der sie schließlich mit Resignation begegnen.

Komplikationen. Das klinische Bild der Fettsucht wird von Komplikationen bestimmt, die oft in Kombinationen vorkommen (▶ Kap. 5.2.7).

Insulinresistenz und Diabetes mellitus Typ 2: Fettleibigkeit, speziell die intraabdominale, führt zur Insulinresistenz. Herabgesetzt sind dabei:

- der insulinstimulierte Glukosetransport in die Fett- und Muskelzellen
- die Glukoseverwertung in diesen Zellen
- die Suppression des Glukose-Outputs der Leber.

Zum Ausgleich ist postprandial eine Steigerung der Insulinsekretion erforderlich. Die Glukosetransportstörung wird auf die gesteigerte Lipolyse in den mit Triglyzeriden angefüllten abdominalen Fettzellen zurückgeführt. Zur Insulinresistenz scheinen ferner in den Muskelzellen akkumulierte Triglyzeride beizutragen. Darüber hinaus könnte die Hyperinsulinämie durch Down-Regulation der Insulinrezeptoren die Insulinresistenz verstärken. Beim Diabetes mellitus Typ 2 treffen Insulinresistenz und eine genetisch bedingte Dysfunktion der insulinbildenden β-Zellen des Pankreas zusammen. Die Insulinresistenz ist teils der Fettleibigkeit, teils endogenen Faktoren anzulasten. Über 80% der Typ-2-Diabetiker leiden schon lange vor der Manifestation des Diabetes an abdominaler Fettsucht. Bei ihnen kommt es schließlich zum Versagen der chronisch überstrapazierten β-Zellen. Insofern stellt die Fettsucht ein hohes Risiko für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes dar.

Dyslipidämie: Bei Fettsucht und in noch höherem Maße beim Diabetes Typ 2 kommt es im Fettgewebe infolge Insulinresistenz zu gesteigerter Lipolyse mit gesteigertem Flux freier Fettsäuren zur Leber. Die Leber produziert vermehrt Triglyzeride und erhöht die Sekretion der triglyzeridreichen VLD-Lipoproteine, aus denen im Blut besonders kleine cholesterinreiche LD-Lipoproteine hervorgehen, die das Arterioskleroserisiko erhöhen.

Kardiovaskuläre Erkrankungen: Unter fettsüchtigen Männern und Frauen haben 42% bzw. 38% Blutdruckwerte über 140/90 mmHg, die bei Gewichtsreduktion absinken. Möglicherweise trägt dazu die Hyperinsulinämie bei, da Insulin die renale Natriumretention steigert. Durch abdominale Fettsucht wird das Herzinfarktrisiko deutlich erhöht. Neben der Hypertonie ist dafür die mit der Fettsucht assoziierte Dyslipämie verantwortlich zu machen. Fettleibige haben ein doppelt so hohes Risiko als Normalgewichtige an ischämischen zerebralen Insulten und Beinvenenthrombosen mit Lungenembolie zu erkranken.

Störungen der Atmungsfunktion: Hochstand des Zwerchfells und der Druck subkutaner Fettmassen auf den Brustkorb führen zur restriktiven Ventilationsstörung, in extremen Fällen auch zur alveolären Hypoventilation mit Hyperkapnie, Zyanose und kompensatorischer Polyzythämie. Eine besonders ernste Komplikation der hochgradigen Fettsucht ist das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (▶ Kap. 2.3.8).

Degenerative Skeletterkrankungen und Hernien: Die gewichttragenden Teile des Skelettsystems, vor allem Wirbelsäule, Hüft-, Knie- und Fußgelenke unterliegen bei schwerer Fettsucht einer erhöhten mechanischen Belastung, durch die es oft zu Spondylosen, Osteochondrosen und arthrotischen Gelenkschäden kommt. Die damit verbundenen Beschwerden schränken die meistens reduzierte körperliche Aktivität der Adipösen noch weiter ein. Die Dehnung der Bauchwand lässt Hiatushernien, Bauchwandbrüche und Leistenhernien entstehen.

Gastrointestinale Erkrankungen: Symptomatische Gallensteine kommen bei fettsüchtigen Frauen gehäuft vor. Die Cholelithiasis ist aber auch eine Komplikation der Fettsuchtbehandlung, da sehr fettarme Nahrung zur Stase in der Gallenblase führt. Extreme Grade der Hypertriglyzeridämie können eine akute Pankreatitis auslösen. Häufig ist bei Fettsüchtigen die Entwicklung einer Fettleber (NAFLD: non alcoholic fatty liver disease). Die Steatose mit normalen Leberfermenten kann in eine Steatohepatitis übergehen, die manchmal zur Zirrhose fortschreitet. Pathogenetisch scheint eine inadäquate Fettsäureoxidation von Bedeutung zu sein.

Therapie.

Motivation

Sie muss stark genug sein, um den inneren Widerstand gegen die notwendige Änderung eingefahrener Lebens- und Ernährungsgewohnheiten zu überwinden. Gebremst wird triebhafte Hyperphagie am ehesten durch einen Leidensdruck (Dyspnoe, Ödeme, Schlafapnoe, Hypertonie, Herzbeschwerden und Gelenkverschleiß) bzw. Angst vor Schlaganfall, Herzinfarkt und bei Diabetes vor Umstellung auf Insulin. Auch berufliche oder gesellschaftliche Zwänge können motivierend sein.

Beschwerdefreie Personen äußern oft Wunsch nach Gewichtsreduktion, bringen aber relativ selten die zur Verhaltenskorrektur unerlässliche langfristige Willensanstrengung und Disziplin auf. Für andere ist das Übergewicht ein Statussymbol, das sie nicht aufgeben wollen, nicht selten mit dem Hinweis auf Vorfahren, die trotz Korpulenz bis ins höhere Alter gesund geblieben seien. Zur Kooperation sind Patienten leichter zu gewinnen, wenn man ihnen als Gegenwert für die unvermeidlichen längerfristigen Einschränkungen einen spürbaren Gewinn an Gesundheit in Aussicht stellt.

Diätetische Intervention

Notwendig ist zu Beginn eine dem Auffassungsvermögen des Patienten angepasste Ernährungsberatung. Informationen über den Kaloriengehalt der Nahrungsmittel und die Bedeutung der Hauptnährstoffe und Vitamine helfen, die erteilten Ratschläge zu verstehen. Zu erläutern sind auch die möglichen Nebenerscheinungen der Nahrungsbeschränkung (Ketongeruch, Blutdrucksenkung) und der Zeitbedarf für die angestrebte Gewichtsreduk-

tion. Durch Zunahme der Wasser- und Salzausscheidung sinkt das Gewicht in den ersten Tagen meistens relativ schnell, danach deutlich langsamer, zumal mit abnehmendem Körpergewicht auch der Grundumsatz sinkt.

Totales Fasten (Null-Diät): Indiziert nur in ausgewählten Fällen schwerster Fettsucht ohne kardiale Komplikationen. Durchführung in Sanatorien unter ärztlicher Überwachung. Die Patienten erhalten keine Kalorien, nur Wasser oder Tee, Mineralien und Vitamintabletten. Der tägliche Gewichtsverlust beträgt 350–500 g. Der Hunger hört nach 1–2 Tagen auf. Dafür ist die ausgeprägte Ketose beim Katabolismus des Körperfettes verantwortlich. Cholesterin und Triglyzeride des Plasmas sinken, die freien Fettsäuren steigen stark an. Die Insulinsekretion fällt auf ein Minimum ab (Entlastung des Inselapparates). Täglich gehen 15–25 g Eiweiß verloren, entsprechend 70–120 g fettfreier Körpermasse. Die Harnsäure im Serum steigt, Harnstoff, Kreatinin und Elektrolyte bleiben normal. Zur Regel gehört ein mäßiger Transaminasenanstieg. Totales Fasten wird bei entsprechendem Übergewicht mehrere Wochen toleriert. Perioden unter 14 Tagen sind wenig sinnvoll, da die Umstellung des Stoffwechsels auf überwiegende Ketonkörperverbrennung im Gehirn einige Zeit dauert. Der Übergang zu isokalorischer Kost erfolgt schrittweise. **Gefahren:** Plötzlicher Herztod durch Kammerflimmern nach vorausgehenden Rhythmusstörungen, Hypotonie, metabolische Azidose. Fastenkuren haben keinen Lerneffekt und bedürfen der diätetischen Nachbehandlung. Die jährliche Rückfallquote ist mit 70% sehr hoch.

Sehr kalorienarme Diät: Sie enthält <800 kcal/Tag (70–100 g Eiweiß, <15 g Fett). Indiziert bei dringlicher Behandlung der Fettsucht. Die tägliche Gewichtsabnahme ist geringer als bei totalem Fasten. Behandlungsdauer einige Wochen unter ärztlicher Aufsicht.

Kalorienarme Langzeiternährung: Für Patienten mit einem BMI >35. Die Kalorienzufuhr beträgt 800–1500 kcal/Tag. Entscheidend für die Gewichtsabnahme (500–1000 g/Woche), ist nicht die Zusammensetzung der Kost, sondern das Kaloriendefizit. Manche Diäten sind fettarm, doch hat sich auch eine Kohlenhydratbeschränkung (auf 20 g/Tag) bei unlimitierter Eiweiß- und Fettmenge für befristete Anwendung bewährt (Atkins-Diät). Sie erzeugt eine Ketose, die das Hungergefühl dämpft und eine gewisse Aversion, die den Appetit sinken lässt.

Nach erreichter Gewichtsreduktion sollte bei isokalorischer Ernährung der Fettgehalt nicht >30% liegen, da er die Energiedichte der Nahrung maßgeblich bestimmt. Fettbeschränkung wirkt auch einer Hyperlipämie entgegen.

Körperliche Aktivität

In keinem Programm zur Gewichtsreduktion sollte körperliches Training fehlen, weil es den Kalorienverbrauch erhöht, vom Essen ablenkt und das Wohlbefinden steigert. Zu bevorzugen sind dynamische Sportarten unter Beteiligung großer Muskelgruppen wie Wandern (5,2 kcal/min), Radfahren (8,2 kcal/min), Schwimmen (11,2 kcal/min) und Jogging (19,4 kcal/min). Ein Mehrverbrauch von nur 300 Kalorien pro Tag ergibt in 4 Monaten einen Gewichtsverlust von etwa 4,5 kg.

Verhaltensänderung

Ernährungsdisziplin lässt sich leichter einhalten, wenn nur 3-mal täglich eine Mahlzeit eingenommen wird und diese bereits portioniert auf den Tisch kommt. Die Angehörigen müssen mithelfen. Die Kost sollte schlackenreich sein, d.h viel Gemüse und Früchte enthalten. Mit Süßigkeiten und Alkohol ist wegen hohen Kaloriengehalts und appetitsteigernder Wirkung vorsichtig umzugehen. Tägliche Gewichtskontrollen ermöglichen es, vorübergehende Entgleisungen schnell durch strenge Tage zu korrigieren.

Pharmakotherapie

Synthetische Appetitzügler: Nach dem Debakel mit dem Amphetamin-Derivat Aminorex (Menocil®) Ende der sechziger Jahre des vergangenen Jahrhunderts, das schwerste primäre pulmonale Hypertonien verursachte, werden synthetische Appetithemmer nur noch selten angewandt. Zugelassen ist noch Sibutramin, ein Inhibitor der Aufnahme von Noradrenalin, Serotonin und Dopamin in zentrale Neurone. In randomisierten, placebokontrollierten Studien wurden deutliche Gewichtsreduktionen erzielt, z.B. um 10 kg versus 4 kg während einer 24-Wochenperiode. Häufigste Nebenwirkungen: Mundtrockenheit, Kopfschmerzen, Obstipation, Blutdruckanstieg und Pulsbeschleunigung.

Da das Körpergewicht nach Absetzen von Appetitzüglern wieder ansteigt, kommen sie nur für kurzzeitigen Einsatz und in Kombination mit diätetischen Maßnahmen in Betracht.

Natürliche Appetitzügler: Das von den Fettzellen sezernierte Leptin erwies sich in rekombinanter Form bei den seltenen Fällen eines genetischen Leptindefizits als hochwirksam. Bei der gewöhnlichen Fettsucht hat das Serumleptin bereits eine erhöhte Konzentration, ohne wirksam zu sein. Mit extrem hohen Dosen ließ sich jedoch eine mäßige, praktisch kaum nutzbare Gewichtsreduktion erzielen. Kürzlich wurde das Peptid $YY_{3\text{-}36}$ als rekombinantes Produkt bei Fettsüchtigen getestet. Es zeigte auch bei normaler Fettsucht eine deutliche anorexiegene Wirkung mit Gewichtsreduktion. Am unlimitierten Büfett entnahmen behandelte Patienten 30% weniger Kalorien als unbehandelte. Interessant ist, dass bei Fettsüchtigen eine erniedrigte Serumkonzentration von PYY gefunden wurde.

Hemmung der enteralen Fettresorption: Zu diesem Zweck wurde aus Lipstatin, einem Produkt von Streptomyces toxytricini, der Lipaseinhibitor Orlistat synthetisiert. Orlistat blockiert die Verdauung der Nahrungstriglyzeride und damit die Resorption der

langkettigen Fettsäuren. Mit einer Dosis von 3-mal täglich 120 mg verloren 60% der behandelten Patienten in einem Jahr 10% oder mehr des Ausgangsgewichts. In der Placebogruppe ging das Körpergewicht bei 30% der Untersuchten um 5% oder mehr zurück. **Nachteile:** Malabsorption mit Fettstühlen und Perioden von Leibbeschwerden, mögliches Defizit an fettlöslichen Vitaminen. Nach Absetzen des Mittels steigt das Gewicht wieder an.

Chirurgische Therapie

Bei morbider, therapierefraktärer Fettsucht kommen als letztes Mittel chirurgische Eingriffe in Betracht.

Vertikale Bandgastroplastie: Mit einer Heftklammertechnik wird an der kleinen Kurvatur eine längliche Magentasche abgeteilt und am unteren Ende zur Entleerungsverzögerung durch ein zirkuläres Band eingeengt. Das kleine Magenvolumen reduziert die Nahrungsaufnahme durch schnelleren Eintritt des Sättigungsgefühls. Vom überschüssigen Gewicht verlieren die Patienten innerhalb von 2 Jahren und auf Dauer durchschnittlich mehr als 50%. Die Mortalitätsrate des Eingriffs liegt unter 1%.

Magenbypass: Der Roux-en-Y-Magenbypass reduziert die Nahrungsaufnahme und bewirkt zugleich eine leichte Malabsorption.

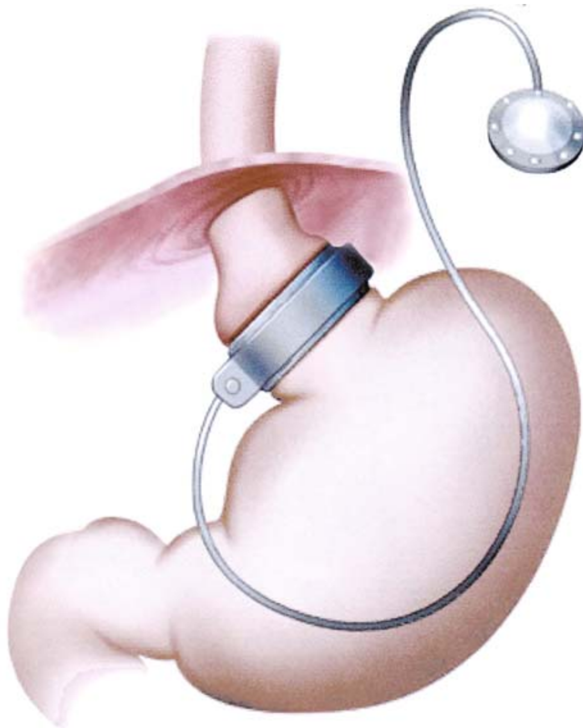


Abb. 5.1. Magenband

Gastric Banding (Magenband): In Europa bevorzugt. Laparoskopisch wird der Magen dicht unter dem gastroösophagealen Übergang mit einem flüssigkeitsgefüllten Silikonband eingeschnürt (Abb. 5.1). Der Grad der Einschnürung wird mit einem subkutan platzierten Ballon reguliert, der mit dem Band verbunden und perkutan aufzufüllen ist. Auf diese Weise lässt sich die Einschnürung im Verlauf justieren. Auch mit dieser schonenden Methode sind starke Gewichtsabnahmen zu erzielen. **Komplikationen:** Ösophagusdilatation, Dysphagie, Banderosion des Magens.

5.2 Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels

5.2.1 Hormone des Glukosestoffwechels

Insulin

Synthese, Speicherung und Sekretion des Insulins finden in den β-Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas statt. Die β-Zellen machen etwa 80% der Zellmasse der Langerhans-Inseln aus.

Insulinstruktur

Das Insulinmolekül besteht aus 2 Polypeptidketten (A, B), die durch 2 Disulfidbrücken miteinander verbunden sind (MG 5800). Vorstufe des Insulins ist das einkettige Präproinsulin, aus dem im endoplasmatischen Retikulum der β-Zellen das Proinsulin entsteht. Im Golgi-Apparat und in den Sekretgranula der β-Zellen erfolgt die Spaltung des Proinsulins in Insulin und das C-Peptid (Abb. 5.2). Bei der Sekretion werden Insulin und C-Peptid in äquimolekularen Konzentrationen freigesetzt. Durch radioimmunologische Bestimmung des C-Peptids im Serum oder Urin kann folglich auf die Sekretionskapazität für Insulin geschlossen werden.

Durch Definition ist festgelegt, dass 1 mg reines Insulin 24 IE (internationale Einheiten) enthält.

Insulinsekretion

Beim normalen Erwachsenen beträgt die basale Insulinsekretionsrate etwa 1 IE/Std. Die Aufnahme von Nahrung bewirkt einen Anstieg auf das 5–10fache, stimuliert durch Glukose, Aminosäuren und GIP (gastric inhibitory polypeptid). Die pro Tag insgesamt sezernierte Insulinmenge beläuft sich auf durchschnittlich 40 IE.

Insulinrezeptor

Bindungsstelle für das Insulin an der Oberfläche seiner Zielzellen ist der Insulinrezeptor, ein **tetrameres Glykoprotein** mit 2 α- und 2 β-Untereinheiten, das alle zellulären Insulineffekte vermittelt. An den durch eine Disulfidbrücke verknüpften α-Untereinheiten dockt das Insulinmolekül an. Die mit ihnen verbundenen β-Ketten tauchen durch die Plasmamembran ins Zellinnere ein. Sie enthalten eine Tyrosinkinase, die durch den Kontakt des Insulins an den Rezeptor aktiviert wird und Tyrosinreste an den β-Ketten phosphoryliert. Über die Bindung verschiedener Rezeptorsubstratproteine an die Phosphatgruppen läuft die Signaltransduktion dann auf mehreren Wegen weiter und bewirkt den Glukosetransport in die Zelle, die Glykogensynthese, die Proteinsynthese und die Mitogenese.

Insulinwirkungen

Insulin ist ein **Stoffwechselhormon.** Seine lebenswichtige Bedeutung besteht darin, dass es dem Organismus ermöglicht, alle mit der Nahrung aufgenommenen Energieüberschüsse in Form von Glykogen und Triglyzeriden zu speichern und Proteine aufzubauen (anaboler Effekt). Während der Nahrungsaufnahme wird der Abbau von Körpersubstanz zur Energiegewinnung durch Insulin unterdrückt. Zwischen den Mahlzeiten, wenn der Glukosenachschub aufhört, sinkt mit der Plasmaglukose die Insulinsekretion, was zur Umkehrung aller Insulineffekte führt: Stabilisierung des Blutzuckers durch gesteigerte hepatische und renale Glukoseproduktion (Glykogenolyse und Gluconeogenese), Hemmung der peripheren Glukoseutilisation, Mobilisierung der Fettdepots durch Lipolyse und Eiweißreserven (Freisetzung glukogener Aminosäuren durch Proteolyse von Muskeleiweiß).

Kohlenhydratstoffwechsel: Insulin senkt die bei Kohlenhydratzufuhr steigende Plasmaglukosekonzentration durch:
- Hemmung der hepatischen und renalen Produktion und Freisetzung von Glukose
- Stimulation der Glukoseaufnahme in die Muskulatur und das Fettgewebe.

Die postresorptive Glukoseaufnahme in die Leberzellen aus dem Pfortaderblut erfolgt insulinunabhängig. Insulin begünstigt aber die Glykogenspeicherung, indem es die Glykogenolyse unterdrückt. Gleichzeitig stoppt es die Gluconeogenese.

Insulin kontrolliert den Glukosetransport in die Muskel- und Fettzellen. Im ruhenden Muskel wird die aufgenommene Glukose überwiegend zur Glykogensynthese verwendet, im arbeitenden Muskel verbrannt. Der arbeitende Muskel kann allerdings auch ohne Insulin Glukose aufnehmen. Im Fettgewebe dient die Glukose hauptsächlich zur Bildung von Glycerin-3-Phosphat für die Wiederveresterung aufgenommener Fettsäuren zu Triglyzeriden. Daneben entstehen kleine Mengen Glykogen.

Fettstoffwechsel: Insulin vergrößert und konserviert die Fettdepots und damit die wichtigsten Energiespeicher des Organismus. Durch Induktion der Lipoproteinlipase stimuliert es die Aufnahme exogener und endogener Triglyzeride in die Fettzellen. Zugleich hemmt Insulin die Mobilisation der Fettsäuren aus dem Fettgewebe, indem es die Aktivität der hormonsensitiven Lipase herabsetzt. Dieser antilipolytische Effekt lässt die Konzentration der freien Fettsäuren im Plasma sinken und hebt deren Hemmwirkung auf den Glukoseeintritt in die Zellen auf. In der Leber bewirkt die erhöhte Insulinkonzentration nach der Nahrungsaufnahme eine Hemmung der Fettsäureoxidation, ein Effekt, der durch das herabgesetzte Fettsäureangebot noch verstärkt wird. Auf diese Weise werden zunächst bevorzugt die Nahrungskohlenhydrate metabolisiert.

Eiweißstoffwechsel: Insulin vergrößert den Eiweißbestand des Körpers, indem es postprandial die Eiweißsynthese steigert und den Eiweißabbau hemmt. Im Einzelnen sind folgende Effekte nachgewiesen:
- Stimulation des aktiven Transports zahlreicher, vor allem der verzweigtkettigen Aminosäuren in die Muskelzellen
- Steigerung der Translation der mRNS und damit der Proteinsynthese
- Steigerung der Transkriptionsrate der DNA in den Zellkernen

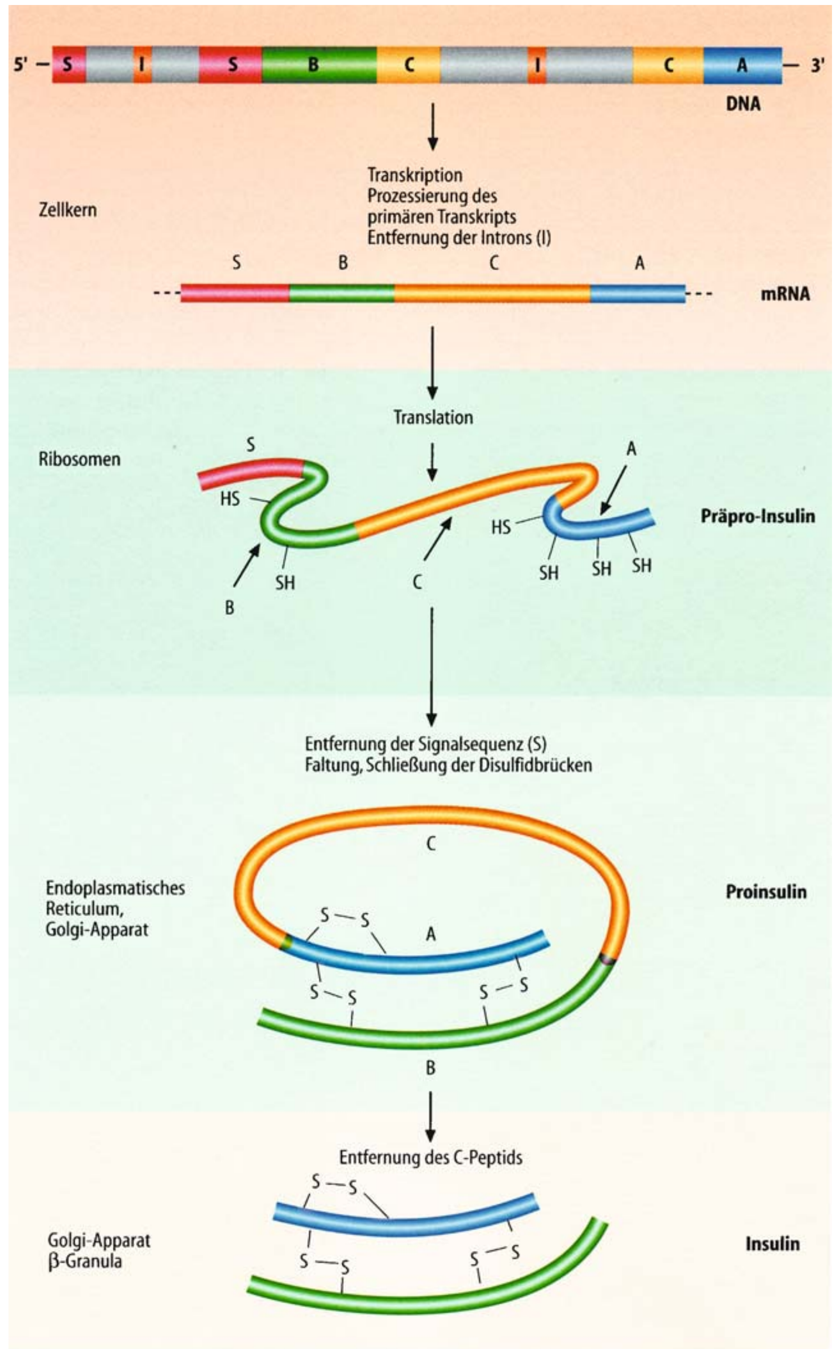


Abb. 5.2. Die Insulinsynthese vom Gen zum sezernierten Molekül (aus Löffler-Petrides 2 (Hrsg.) Biochemie und Pathobiochemie, 7. Aufl., Springer 2003)

- Hemmung des Eiweißabbaus (Proteolyse) durch die Lysosomen der Zellen
- Hemmung der Gluconeogenese in der Leber aus Aminosäuren, wodurch diese vermehrt für die Proteinsynthese verfügbar werden.

Glucagon

Synthese, Speicherung und Sekretion erfolgt in den α-Zellen der Langhans-Inseln des Pankreas.

Glucagonstruktur

Glucagon ist ein einkettiges Peptid aus 29 Aminosäuren (MG 3485). Es wird aus dem Präproglucagon (MG 18000) über ein Zwischenprodukt (Glicentin) abgespalten.

Glucagonwirkungen

Glucagon ist ein Antagonist des Insulins und wirkt einer insulinbedingten Hypoglykämie entgegen. Es steigert die Glykogenolyse und die Gluconeogenese in der Leber und damit deren Glukoseproduktion. Die Glukoseproduktion beginnt schnell, kehrt aber trotz fortbestehender Hyperglukagonämie nach 30–90 Minuten zur Norm zurück, weil mit dem Blutzuckeranstieg die Insulinsekretion wieder einsetzt.

Katecholamine

Adrenalin, das Hormon des Nebennierenmarks, wird bei Hypoglykämie vermehrt sezerniert und lässt den Blutzucker innerhalb von Minuten wieder ansteigen. Dabei übt es **indirekte** und **direkte Effekte** aus:

- **Indirekt** wirkt Adrenalin über eine Hemmung der Insulinsekretion (vermittelt durch α_2-Rezeptoren) und eine Steigerung der Glucagonsekretion (vermittelt durch α-Rezeptoren).
- **Direkt** bewirkt es (vermittelt durch β_2-Rezeptoren) eine Stimulation der Glykogenolyse und der Neoglucogenese, wozu deren Vorstufen (Laktat, Alanin, Glycin) in der Peripherie mobilisiert werden. Ein β-adrenerger Effekt hemmt gleichzeitig die periphere Glukoseutilisation, was Glucagon nicht kann.

! Anhaltende Hyperadrenalinämie führt wegen ihrer kombinierten Effekte zu persistierender Hyperglykämie, was beim Phäochromozytom deutlich wird.

Andere Hormone

Wachstumshormon und **Cortisol** hemmen bei langfristig erhöhten Konzentrationen die Glukoseutilisation und steigern die Glukoseproduktion. Unter diesen Bedingungen wirken sie als Antagonisten zum Insulin. Kurzfristig hat Wachstumshormon einen glukosesenkenden (insulinähnlichen) Effekt.

5.2.2 Diabetes mellitus

Definition. Der Diabetes mellitus ist eine Störung des Glukosestoffwechsels mit chronischer Hyperglykämie (und diversen Folgen) durch absoluten Insulinmangel oder Insulinresistenz mit inadäquater Insulinsekretion, die in absoluten Insulinmangel übergehen kann. Bei höheren Schweregraden führt die diabetische Stoffwechselstörung zu Glukosurie, Ketose und Eiweißverlust. Zu den Spätkomplikationen gehören eine Mikroangiopathie, insbesondere der Retina- und Glomerulusgefäße, eine Neuropathie und eine akzelerierte Atherosklerose. Das Spektrum der klinischen Erscheinungen reicht von einer asymptomatischen Störung der Kohlenhydrattoleranz bis zum lebensgefährlichen diabetischen Koma.

Klassifizierung. Die frühere Einteilung des Diabetes mellitus in jugendlichen und Altersdiabetes ist durch eine ätiologische bzw. pathogenetische Klassifizierung abgelöst worden. Die Bezeichnung MODY (maturity onset diabetes of the young) hat man durch den entsprechenden genetischen Defekt ersetzt (Tab. 5.6).

Von allen Fällen des Diabetes mellitus entfallen weltweit auf den Typ 1 5–25%, auf den Typ 2 75–95%, wobei deutliche regionale Unterschiede vorkommen. Die anderen spezifischen Diabetestypen sind demgegenüber selten.

Diagnostische Kriterien (WHO)

Repräsentiert werden sie von Glukosekonzentrationen im Blut bzw. venösen Plasma, die nach epidemiologischen Untersuchungen am Fußpunkt eines steilen Anstiegs der diabetischen Komplikationen (speziell der Retinopathie) liegen (Tab. 5.7).

> Pathologische Werte der Glukosebestimmung sind wegen der Tragweite der Diagnose Diabetes mellitus mindestens einmal zu wiederholen.

Da die Fasten-Plasmaglukose mit dem Ergebnis des oralen Glukosebelastungstests eng korreliert, wird letzterer für die Routinediagnostik nicht mehr empfohlen. Das Hämoglobin A1c korreliert eng mit der Glukose im venösen Nüchternplasma. Der normale Grenzwert liegt etwa bei 6,0%. Für die Diagnose Diabetes wird der Hb1c-Wert gegenwärtig aber nicht als Screening-Test empfohlen. Seine große Bedeutung liegt in der Kontrolle des Therapieerfolges. Der Typ-1-Diabetes ist obligatorisch insulinabhängig (IDDM: insulin dependent diabetes mellitus), der Typ-2-Diabetes in der Mehrzahl der Fälle insulinunabhängig (NIDDM: non insulin depend diabetes mellitus), kann aber insulinabhängig werden. Insofern ist die Insulinabhängigkeit kein Kriterium für die Unterscheidung beider Typen.

Kategorien der Glukosetoleranz

Basierend auf den Glukosekonzentrationen im venösen Plasma nach 8-stündigem Fasten (FPG) werden **3 Kategorien** der Glukosetoleranz unterschieden:

- **normal:** FPG <100 mg/dl (5,6 mmol/l)
- **gestörte Glukosetoleranz:** FPG ≥100 mg/dl (5,6 mol/l) aber <126 mg/dl (7 mmol/l)
- **Diabetes mellitus:** FPG ≥126 mg/dl (7 mmol/l).

Die gestörte Kohlenhydrattoleranz (engl. IPG) geht im Laufe der Zeit häufig in einen Diabetes mellitus über.

Glukosebestimmung im Vollblut

Standard ist die Messung im Plasma, das innerhalb von 30 Minuten nach der Blutentnahme abzentrifugiert wurde. Bei längerem Stehen wird Glukose durch die Erythrozyten verbraucht. Der Zusatz von Fluorid oder Jodazetat hemmt die Glykolyse der

Tabelle 5.6. Ätiopathogenetische Klassifizierung des Diabetes mellitus

I.	Typ-1-Diabetes			absoluter Insulinmangel durch β-Zellzerstörung
		A. B.	immunologisch idiopathisch	
II.	Typ-2-Diabetes			Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel, in defizitäre Insulinsekretion übergehend
III.	Andere spezifische Diabetes-Typen	A.	genetische (mutationsbedingte) Defekte der Insulinsekretion	1. Defekt des Hepatozyten-Nuklearfaktors: HNF 4a (Mody 1) 2. Defekt der Glucokinase (Mody 2) 3. Defekt der HNF-1α (Mody 3) 4. Defekt des Insulin-Promotorfaktors: IPF (Mody 4) 5. Defekt des HNF-1β (Mody 5) 6. Defekt des NeuroD1: Helix-Loop-Helix-Transkriptionsfaktors (Mody 6)
		B.	genetische Defekte der Insulinwirkung	1. Typ A-Insulinresistenz 2. Leprechaunismus (Minderwuchs mit Insulinrezeptor-Defekt) 3. Rabson-Mendenhall-Syndrom (Kleinwuchs mit defektem Insulinrezeptor) 4. Lipodystrophie-Syndrome
		C.	Erkrankungen des exokrinen Pankreas	z.B. – Pankreatitis – Pankreatektomie – zystische Fibrose – Hämochromatose – Karzinom
		D.	Endokrinopathien	z.B. – Akromegalie – Cushing-Syndrom – Glucagonom – Phäochromozytom – Hyperthyreose – Somatostatinom – Conn-Syndrom
		E.	Medikamenten- oder Chemikalien-induzierte Fälle	z.B. Pentamidin, Nikotinsäure, Glukokortikoide, Schilddrüsenhormone, Diazoxid, β-adrenerge Agonisten, Thiazide, Phenytoin, α-Interferon, Proteaseinhibitoren, β-Rezeptorenblocker, Clozapin
		F.	Infektionen	z.B. kongenitale Röteln, Zytomegalie- und Coxsackie-Virusinfektion
		G.	Typ-B-Insulinresistenz	seltenes polyendokrines Autoimmunsyndrom mit Anti-Insulinantikörpern
		H.	andere, gelegentlich mit Diabetes assoziierte genetische Syndrome	z.B. Down-Syndrom, Klinefelter-Syndrom, Turner-Syndrom, Wolfram-Syndrom (neurodegenerative Erkrankung mit nichtimmunologischer Zerstörung der β-Zellen), Friedreich-Ataxie, Huntington-Chorea, Laurence-Moon-Biedl-Syndrom, myotonisch Dystrophie, Porphyrie, Prader-Willi-Syndrom
IV.	Schwangerschaftsdiabetes			

Erythrozyten erst nach 3 Stunden komplett. Da die Glukosekonzentration in den Erythrozyten niedriger ist als im Plasma und der Hämatokrit variiert, ergeben Messungen mit venösem oder kapillärem Vollblut Werte, die etwas unter den Plasmakonzentrationen liegen. Für die noch häufig bestimmten Glukosekonzentrationen im Vollblut hat die Deutsche Diabetesgesellschaft die in Tab. 5.8 aufgeführten diagnostischen Kriterien angegeben.

5.2.3 Typ-1-Diabetes

Epidemiologie. Die Inzidenz des Typ-1-Diabetes beträgt in Mitteleuropa und in den USA 8–17/100.000 pro Jahr, in Norwegen und Schweden 20–30/100.000. In Finnland ist sie mit 35/100.000 am höchsten, in Japan und China mit 1–3/100.000 am niedrigsten. In Europa nimmt die Häufigkeit des Typ-1-Diabetes pro Jahr um 3–4% zu. In den westlichen Ländern kommt ausschließlich

Tabelle 5.7. WHO-Kriterien für die Diagnose eines Diabetes mellitus

- Symptome eines Diabetes mellitus plus Gelegenheitsblutzucker ≥11,1 mmol/l (200 mg/dl)
- Nüchtern-Plasmaglukose nach Fasten über Nacht (FPG) ≥7,0 mmol/l (126 mg/dl) oder
- 2-Stunden-Plasmaglukose ≥11,1 mmol/l (200 mg/dl) während einer oralen Belastung mit 75 g Glukose in wässriger Lösung

In der Praxis erfolgt die Glukosebestimmung gewöhnlich mit venösem Vollblut oder Kapillarblut.

der Typ-1A vor, der Typ-1B wurde bisher nur in Japan beobachtet.

Ätiologie und Pathogenese.

Autoimmuner Diabetes Typ-1A

Mit Abstand häufigste Form des Typ-1-Diabetes.

Genetik: Der Diabetes Typ-1A entsteht auf einer komplexen genetischen Basis. Die beteiligten Gen-Loci (20 chromosomale Regionen) werden mit der Abkürzung IDDM und einer Ziffer benannt. Genauer charakterisiert sind IDDM1, IDDM2 und IDDM12:

- **IDDM1:** Der Hauptlocus, liegt im HLA-Komplex auf Chromosom 6 und macht 40–50% des Erkrankungsrisikos aus. Die HLA-Region kodiert für die Moleküle der Klasse II des Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC), die an der Oberfläche antigenpräsentierender Zellen exprimiert werden und den CD4+-T-Helferzellen antigene Peptide aus der Zelle präsentieren (s. u. adaptive Immunität). Die Struktur der MHC-Moleküle entscheidet darüber, welche antigenen Peptide von ihnen präsentiert werden können. Patienten mit Diabetes vom Typ 1A (TID) haben bestimmte Typen an den HLA-Loci DR (DR3 und/oder DR4) und DQ, die im gleichen Haplotyp kombiniert sind. Die HLA-DQ-Moleküle sind Heterodimere (aus α- und β-Kette) an der Oberfläche antigenpräsentierender Zellen mit den Genloci DQA1 und DQB1. Die primär mit Antiseren definierten DR- und DQ-Loci konnten mit DNA-Techniken weiter aufgeschlüsselt werden. Dabei ergaben sich für den TID prädisponierende Haplotyp-Muster (Tab. 5.9).
- **IDDM2:** Dieser Locus kodiert für eine variable Anzahl von Wiederholungssequenzen (VNTR) oberhalb des Insulingens und vermittelt damit die Transkription des Insulingens im Thymus, die für die Entwicklung von Selbsttoleranz für Insulin kritisch ist (s. u. Immuntoleranz). Homozygotie für Diabetes-assoziierte Klasse I-VNTR-Allele determinieren im Thymus niedrige Insulinspiegel. Das dürfte zu einer weniger effektiven Elimination insulinspezifischer autoreaktiver T-Zellen führen. Durch Klasse III-VNTR-Allele wird die Insulinexpression im Thymus wesentlich stärker stimuliert.
- **IDDM12:** Das am Chromosom 2q33 lokalisierte Gen kodiert für CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-assiciated 4), einen Regulator der T-Zellaktivierung durch antigenpräsentierende dendritische Zellen. Bei diesem Vorgang ist nach der Bindung des T-Zellrezeptors der CD4-Lymphozyten an das präsentierte Antigen eine Costimulation der CD4-T-Zelle erforderlich, um sie zu aktivieren. Die Co-Stimulation erfolgt durch Bindung des Oberflächenmoleküls CD28 der T-Zelle mit den Liganden B7/1 und B7/2 der dendritischen Zellen. Den Grad ihrer Aktivierung moduliert die CD4-T-Zelle durch die Bildung von CTLA4, das teils als Rezeptor, teils in löslicher Form exprimiert wird und durch Bindung an B7 die

Tabelle 5.9. Haplotypmuster für IDDM1 beim Diabetes Typ1A (TID)

DQA1	DQB1	DRB1
0102	0502	1601
0501	0201	0301
0301	0302	0401
0301	0302	0402
0301	0302	0405

Tabelle 5.8. Diagnostische Kriterien des Diabetes mellitus (Deutsche Diabetes-Gesellschaft)

	Vollblutglukose venös mg/dl (mmol/l)		Vollblutglukose kapillär mg/dl (mmol/l)	
	Nüchtern	2h-OGTT	Nüchtern	2h-OGTT
Normale Glukosetoleranz	<90 (<5,0)	<120 (<6,7)	<90 (<5,0)	<140 (<7,8)
Abnorme Nüchterntoleranz	90–109 (5,0–6,0)	–	90–109 (5,0–6,0)	–
Gestörte Glukosetoleranz	<110 und 120–179 (<6,1 und 6,7–10,0)		<110 und 140–199 <6,1 und 7,8–11,0)	
Diabetes mellitus	≥110 und/oder ≥180 (≥6,1 und/oder ≥10,0)		≥110 und/oder ≥200 (≥6,1 und/oder ≥11,1)	

Co-Stimulation und damit die Aktivierung dämpft. Die Anomalie an IDDM12 scheint darin zu bestehen, dass zu wenig lösliches CTLA4 gebildet und die Aktivierung autoimmunologischer CD4-T-Zellen nicht genügend supprimiert wird.

Übertragung: Die meisten Patienten mit Typ-1A-Diabetes haben bezüglich des Diabetes eine leere Familienanamnese. Monozygote Zwillinge erkranken je nach Beobachtungsdauer in 50–70% der Fälle konkordant. Hat ein Kind in der Familie einen Typ-1A-Diabetes, besteht für jedes Geschwister ein 6%iges Risiko, bis zum 20. Lebensjahr einen Diabetes zu bekommen. Das gilt auch unter dizygoten Zwillingen. Das Risiko einen Typ 1A zu entwickeln, beträgt bei einem Kind mit einem diabetischen Vater 3–6%, mit einer diabetischen Mutter 2–3%.

Umweltfaktoren: Die Beobachtung, dass 30–40% der monozygoten Zwillinge nicht konkordant am TID erkranken, beweist, dass für die Manifestation der Krankheit auch Umwelteinflüsse eine Rolle spielen, wahrscheinlich die eines Triggers. Für Nahrungsbetandteile hat sich beim Menschen bisher kein Einfluss sichern lassen. Verdächtigt werden hauptsächlich **Virusinfektionen.** Neue Untersuchungen unterstützen die Annahme, dass Enteroviren mit ihren zahlreichen Serotypen eine Rolle spielen könnten. Die Forschung darüber ist im Fluss. Eine kongenitale Rötelninfektion kann zum TID führen. Da in diesem Fall Antikörper gegen biochemisch definierte Autoantigene der Inselzellen fehlen, wird an eine nichtimmunologische Genese gedacht.

Autoimmunpathogenese: Beim idiopathischen Typ-1A-Diabetes werden die Inselzellen durch eine humorale und zelluläre Autoimmunreaktion angegriffen und nach und nach zerstört. Im Serum von >75% der Patienten kommen Autoantikörper vor, die gegen Insulin und Antigene der Inselzellen gerichtet sind (▶ unten). Die Inselzellen der Patienten exprimieren verstärkt HLA-Moleküle der Klasse I, an denen zytotoxische CD8-T-Lymphozyten angreifen könnten. Autoaggressive CD8-T-Zellen werden aber methodisch nicht erfasst. Wodurch die Immuntoleranz gegenüber den körpereigenen Inselzellstrukturen aufgehoben wird, ist ungeklärt. Möglich erscheint, dass die autoreaktiven Lymphozyten primär der Deletion im Thymus entgangen und nicht inaktiviert worden sind. Wodurch sie reaktionsfähig werden, ist ebenfalls ungewiss.

Monogener Diabetes Typ-1A

Er kommt in etwa 18% der Fälle des seltenen rezessiv erblichen »autoimmunen polyendokrinen Syndroms Typ I« (APS-I) vor, dessen Hauptmanifestationen mukokutane Candidiasis, Hypoparathyreoidismus und Morbus Addison sind. Bei diesem Syndrom liegen verschiedene Mutationen des autoimmunregulatorischen Gens AIRE am Chromosom 21 vor. Es kodiert für ein DNA-bindendes Protein, dessen Funktionen ungeklärt sind. Es wird im Thymus und im lymphatischen Gewebe exprimiert. Wahrscheinlich spielt es eine wichtige Rolle bei der Erhaltung der Selbsttoleranz. Eine Assoziation mit HLA-Typen besteht nicht. Die Inselzellen des Pankreas werden durch Antikörper und Immunzellen zerstört.

Idiopathischer Diabetes Typ-1B

Bei den bisher beschriebenen Fällen handelt es sich um erwachsene Japaner mit einem Altersdurchschnitt von 32 Jahren, die so akut an Diabetes mit schwerer Ketoazidose erkrankten, dass der HbA1c-Wert noch nicht erhöht war. Sie hatten keine Autoantikörper gegen Glutaminsäure-Decarboxylase und nur eine minimale Ausscheidung von C-Peptiden im Tagesurin. Die HLA-Typen entsprachen jedoch bei der Mehrzahl denen, die in Japan für Typ-1-Diabetiker typisch sind. In den biopsierten Fällen waren die Inselzellen atrophisch oder zerstört, ohne dass eine Insulitis bestand. Auffällig waren daneben Infiltrationen des exokrinen Pankreas, überwiegend durch T-Lymphozyten. Dem entsprachen erhöhte Pankreasfermente im Blut. Es wird angenommen, dass dieser fulminante Diabetestyp keine autoimmunologische Pathogenese hat. Die Ursache ist ungeklärt.

Pathophysiologie. Der Typ-1A-Diabetes ist durch progrediente Zerstörung der β-Zellen und den damit verbundenen Rückgang der Insulinproduktion gekennzeichnet. Erst wenn 80% der β-Zellmasse vernichtet sind, wird der Diabetes klinisch manifest. Vom Beginn der Insulitis bis dahin können Monate oder Jahre vergehen. Die residualen β-Zellen mit ihrer geringen Insulinsekretion können die Glukosetoleranz dann nicht mehr aufrechterhalten und gehen im Verlauf meistens auch noch zugrunde. Der resultierende Insulinmangel hat folgende Konsequenzen:

- **Hyperglykämie:** Bedingt durch verminderten Glukoseabstrom in Muskel- und Fettgewebe und in die Leber, die infolge enthemmter Gluconeogenese Glukose ans Blut abgibt. Dabei nehmen Leberglykogen und Muskeleiweiß ab. Die chronische Hyperglykämie ist auch für die diabetischen Spätfolgen verantwortlich (▶ unten).
- **Glukosurie:** Beginnt bei Blutzuckerwerten über 180 mg/dl, weil dann das tubuläre Transportmaximum für die Glukoserückresorption überschritten wird. Bei eingeschränkter Nierenfunktion liegt die Schwellenkonzentration höher. Bei stärkerer Glukosurie kommt es zur osmotischen Diurese mit Polyurie und entsprechender Polydypsie, in schweren Fällen zu sekundärer Dehydratation mit Natriumverlusten, zu Hypovolämie und Hypotonie. Im Stadium der Ketoazidose treten zusätzliche Flüssigkeitsverluste durch Anorexie, Nausea und Erbrechen auf.
- **Aminoazidämie:** Im Plasma steigt die Konzentration der verzweigtkettigen Aminosäuren an, für deren Transport in die Muskelzellen Insulin erforderlich ist. Die Aminosäurenkonzentration wird auch durch die vom Insulinmangel induzierte Proteolyse in den Muskelzellen angehoben, während die Eiweißsynthese abnimmt. Das kann bei jugendlichen Patienten zu Wachstumsstörungen führen.

Ketoazidose: Insulinmangel führt automatisch zu einer exzessiven Lipolyse im Fettgewebe. Die freien Fettsäuren werden zur Leber transportiert, wo ein massiver oxydativer Fettsäureabbau einsetzt. Dabei wird erheblich mehr Acetyl-CoA gebildet als der Citronensäurezyklus zur Umwandlung in CO_2 aufnehmen kann. Aus dem Acetyl-CoA-Überschuss entsteht durch Kondensation von je zwei Molekülen zunächst Acetessigsäure, die unvollständig zu β-Hydroxybuttersäure reduziert und zu Aceton dekarboxyliert wird. Wenn die Ketonkörper im Plasma über 10 mmol/l ansteigen, nimmt ihre Utilisation in der Muskulatur ab, so dass ihre Konzentration beschleunigt in die Höhe geht. Es resultiert eine schwere metabolische Azidose mit kompensatorischer Hyperventilation (Kussmaul-Atmung).

Klinik.

Manifestationsalter: Die Inzidenzrate des Typ-1A-Diabetes hat zwei Gipfel, der erste und höhere liegt in der Zeit des Pubertäteintritts, der zweite in der fünften Lebensdekade. Die autoimmunologische Zerstörung der Inselzellen setzt zu unterschiedlichen Zeitpunkten ein und vollzieht sich mit variabler Geschwindigkeit.

Initialsymptome: Der Typ-1A-Diabetes beginnt meistens ziemlich abrupt mit starkem Durst, entsprechender Polyurie, Müdigkeit, Kräfteverfall und Gewichtsabnahme. Mit zunehmender Entgleisung entsteht Appetitlosigkeit. Den ersten Diabetessymptomen gehen häufig Infekte oder besondere körperliche Anstrengungen voraus.

Ketoazidose: Nicht selten präsentieren sich jugendliche Patienten mit diabetischer Ketoazidose. Von diesen sind etwa 30% komatös oder stuporös, so dass keine Anamnese erhoben werden kann. Andernfalls wird über starken Durst, Mundtrockenheit, Übelkeit und Erbrechen geklagt. Infolge Exsikkose bestehen intensive ischämisch bedingte abdominale Schmerzen. Typische Symptome sind tiefe Kussmaul-Atmung mit Aceton-Foetor, stehende Hautfalten und weiche Augenbulbi, Tachykardie, Hypotonie und bisweilen auch Fieber.

Diagnostik.

Labordiagnostik: Blutzucker meistens 250–500 mg/dl. Der gewöhnlich stark erhöhte HbA_{1c}-Wert zeigt, dass eine Hyperglykämie schon länger bestanden hat. Bei Ketoazidose Bikarbonat im Blut <15 mval, pH <7,3 und Ketonkörperausscheidung im Urin. Die Serumosmolarität ist bei komatösen Patienten auf >330 mosmol/l erhöht. Maßgebend für den Schweregrad der Dekompensation ist die Stärke der Azidose. Bei hochgradiger Hyperglykämie kann eine Verdünnungshyponatriämie bestehen. Eine Hypokaliämie wird durch die Azidose maskiert und tritt regelmäßig nach Senkung des Blutzuckers auf. Schwer dekompensierte Patienten haben infolge der Austrocknung eine prärenale Azotämie.

Über das **Ausmaß des Insulindefizits** informiert die **Bestimmung des C-Peptids im Tagesharn.**

Die Autoimmunpathogenese wird durch den **Nachweis von Autoantikörpern gegen Insulin und Inselzellen** bestätigt. Antigene der Inselzellen, gegen die spezifische Autoantikörper (AAK) auftreten, sind GAD65 und GAD67 (Glutaminsäuredecarboxylase) und IA-2 (Tyrosinphosphatase-2-Protein). Weitere nicht identifizierte AAK gegen Inselzellen werden nach Inkubation des Patientenserums mit Gefrierschnitten von menschlichem Pankreas durch indirekte Immunfluoreszenz erfasst. Beim immunologischen Screening von Schulkindern ergab sich eine Quote positiver Vorhersagen von 40–50%.

Therapie.

Patientenschulung

Arzt, Ernährungsberaterin und Diätassistentin müssen dem Patienten gründliche Kenntnisse über seine Krankheit, die Grundlagen und die praktische Durchführung der Behandlung vermitteln und ihn unter regelmäßiger Überwachung behalten. Wichtig ist die Unterweisung in der **Blutzuckerselbstmessung,** für die leicht zu bedienende Geräte verfügbar sind. Bei Kindern und Jugendlichen sind Eltern bzw. Pflegepersonen entsprechend zu instruieren. Die erste Einstellung auf Insulin und Diät geschieht am besten bei einem stationären Krankenhausaufenthalt. Es hat sich gezeigt, dass die Rate diabetischer Spätkomplikationen durch optimale Blutzuckerkontrolle erheblich herabzusetzen ist. Die durchschnittlichen Blutzuckerwerte sollten präprandial 80–120 mg/dl und vor der abendlichen Bettruhe 100–140 mg/dl betragen.

> **Bei postprandialen Blutzuckerwerten <80/>140 mg/dl und abendlichen Werten <100/>160 mg/dl bedarf die Einstellung des Diabetes der Korrektur.**

Der HbA_{1c}-Wert wird sich häufig nicht normalisieren lassen, sollte 7,0% möglichst nicht überschreiten (Werte < 6,5 anstreben).

Diät

Typ-1A-Diabetiker können sich weitgehend normal ernähren. Der Ernährungsplan lässt sich in der Regel ihren Gewohnheiten und den Bedürfnissen anpassen, die sich z.B. aus der Berufstätigkeit und bei Reisen ergeben.

Kalorien: Da die meisten Typ-1A-Diabetiker nicht übergewichtig sind, entfällt eine Kalorienbeschränkung. Das altersentsprechende Körpergewicht sollte erhalten und bei Kindern erreicht werden.

Kohlenhydrate: Der Kohlenhydratanteil an den Nahrungskalorien sollte wie bei Stoffwechselgesunden 50–60% betragen. Die Verwertung der Kohlenhydrate wird verbessert, wenn sie auf 5 Mahlzeiten pro Tag verteilt werden. Zur Erleichterung der Insulindosierung ist es ratsam, die Kohlenhydratmenge jeder Mahlzeit einigermaßen konstant zu halten. Dazu muss der Diabetiker den Kohlenhydratgehalt der wichtigsten Nahrungsmittel kennen: Rohrzucker 100%, Nährmittel ca. 75%, Brot 50%, Kartoffeln 20%, Obst und Gemüse 5–12%. Einfache Zucker und konzentrierte Süßigkeiten sind (wegen schneller Resorption) zu meiden. Sac-

charose (Rohr- bzw. Rübenzucker) zum Süßen ist erlaubt, muss aber berechnet werden. Zu bevorzugen sind komplexe Kohlenhydrate mit hohem Fasergehalt (Brot, Kartoffel, Gemüse, Obst). Die pro Tag benötigte Kohlenhydratmenge kann je nach Körpergewicht zwischen 150 und 300 g variieren. Nach Einweisung durch eine Diätassistentin lernen die meisten Diabetiker schnell, mit den Kohlenhydraten richtig umzugehen, zumal regelmäßige Blutzuckerkontrollen eine gewisse Flexibilität ermöglichen.

Fett: Der Anteil der Fettkalorien in der Nahrung sollte 30% nicht überschreiten, um makrovaskulären Komplikationen vorzubeugen, insbesondere einer koronaren Herzkrankheit. Optimal erscheint die Aufteilung in jeweils 10% gesättigte, einfach ungesättigte und mehrfach ungesättigte Fette. Da die Lipoproteinlipase der Endothelzellen insulinabhängig ist, besteht beim Typ-1-Diabetes die Tendenz zu einer Dyslipämie mit erhöhten Triglyzeriden und herabgesetzem HDL, der durch Fettbeschränkung und Hyperglykämiekonrolle begegnet werden kann.

Eiweiß: Empfohlen wird eine Tagesmenge an Proteinen von 0,8 g/kg Körpergewicht. Im Wachstumsalter muss sie etwas größer sein. Bei den ersten Anzeichen einer diabetischen Nephropathie sollte die tägliche Eiweißmenge unter Bevorzugung essenzieller Aminosäuren auf 0,6 g/kg gesenkt werden.

Insuline

Verwendet werden praktisch nur noch das rekombinante Humaninsulin und seine Analoga von unterschiedlicher Pharmakokinetik (Abb. 5.3).

Schnell- und kurzwirkende Insuline

Humaninsulin (normal): Besteht aus Zink-Insulin in klarer Lösung. Aggregiert nach subkutaner Injektion zuerst in Dimere, von denen danach je 3 zu Hexameren assoziieren. Da nur Monomere und Dimere resorbiert werden, verzögert sich der Wirkungseintritt bei verlängerter Wirkungsdauer.

Insulin Lispro: Rekombinantes Humaninsulin-Analogon, bei dem in der B-Kette die Aminosäuren an den Positionen 28 und 29 vertauscht sind. Es bleibt subkutan monomer und wird schnell resorbiert mit entsprechend kurzer Wirkungsdauer. Die Wirkung beginnt nach 5–15 Minuten und ist innerhalb 1–2 Stunden maximal. Intravenös appliziert ist es mit Normalinsulin wirkungsgleich.

Insulin Aspart: Rekombinantes Humaninsulin, in dem an Position 28 Asparaginsäure durch Prolin ersetzt wurde und das monomer resorbiert wird. Schneller Wirkungseintritt und kurze Wirkungsdauer entsprechend dem Insulin Lispro.

Vorteile der beiden monomeren Insuline: Injektion kurz vor der Mahlzeit zeitgleich mit Blutzuckerbestimmung möglich. Geringere postprandiales Hypoglykämierisiko. Insgesamt bessere Hyperglykämiekontrolle.

Intermediär wirkendes Insulin

NPH-(Neutral-Protamin-Hagedorn-)Insulin: Kristalline Suspension von Insulin mit Protamin und Zink. Wirkungsbeginn nach 1–3 Stunden, Wirkungsmaximun nach 6–8 Stunden, Wirkungsdauer bis zu 24 Stunden.

Langwirkendes Insulin

Insulin Glargin: Rekombinantes Human-Insulin mit Glycin statt Asparagin an Position A21 und einer C-terminal um 2 Arginine verlängerten B-Kette. In der Injektionslösung bei pH 4,0 ist Insulin Glargin komplett löslich. Im subkutanen Gewebe, wo die Lösung neutralisiert wird, bildet dieses Insulin Mikropräzipitate, von denen kontinuierlich kleine Mengen in Lösung gehen und resorbiert werden. Die Wirkung erstreckt sich über 24 Stunden ohne einen Peak. Insofern wird die normale Basalsekretion imitiert. Wegen des sauren pH kann Insulin Glargin nicht mit anderen Insulinen gemischt werden.

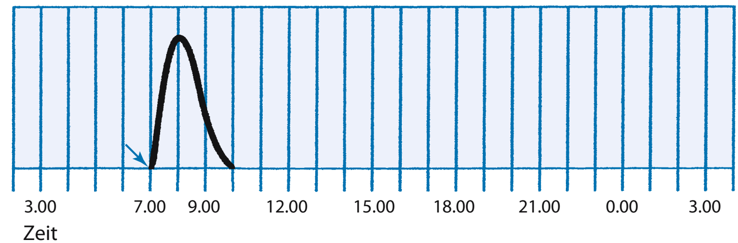
Intensivierte Insulintherapie

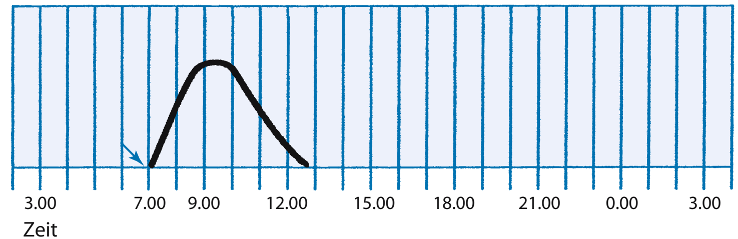
Beste Methode für die meisten Typ-1-Diabetiker. Ermöglicht eine sehr gute Kontrolle der Hyperglykämie und optimale Vorbeugung gegen diabetische Spätkomplikationen.

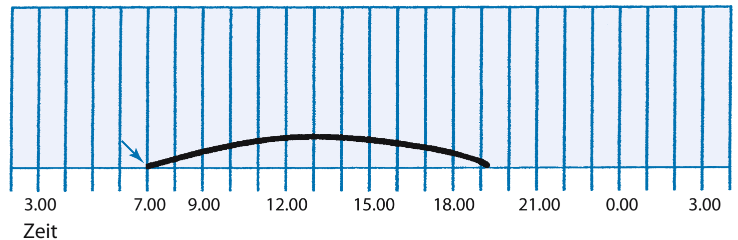
Prinzip: Auf einen basalen Imsulinspiegel wird vor jeder Mahlzeit nach Selbstmessung des Blutzuckers ein angemessener Insulinbolus s.c. injiziert. Für die Durchführung gibt es 2 Alternativen:

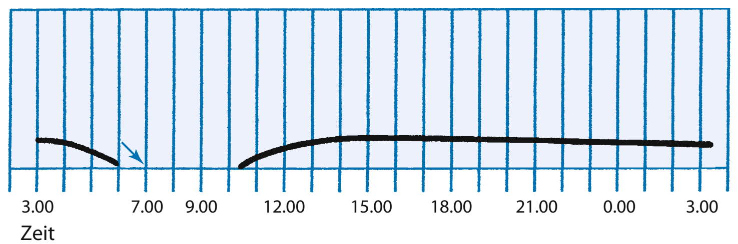
- **Kombination eines schnellwirkenden Insulins,** appliziert zu den Mahlzeiten, mit einem langwirkenden Insulin vor dem Schlafengehen (Abb. 5.4). Als schnellwirkendes wird am besten ein monomeres Insulin verwendet, als langwirkendes Insulin Glargin. Mit diesem Vorgehen wird die natürliche Insulinsekretion simuliert. Vor Muskelarbeit ist die Insulindosis zu reduzieren, da die Glukoseaufnahme in die Muskelzellen teilweise insulinunabhängig erfolgt.
- **Insulinpumpe:** Sie arbeitet ausschließlich mit schnell- und kurzwirkendem Insulin, das über einen Teflon-Katheter subkutan infundiert wird. Für die Applikation wird die Region oberhalb oder unterhalb der Gürtellinie bevorzugt, erstere von Männern, letztere von Frauen. Die Basalrate (0,8–1,0 IE/h) deckt den Insulingrundbedarf (nahrungsunabhängigen Insulinbedarf) und kann dem physiologischen Bedarf entsprechend stündlich verändert werden: Erhöhung bei Fieber und Bettlägerigkeit, Absenkung vor körperlicher Belastung, nach Alkoholkonsum und bei nächtlicher Hypoglykämie. Vor jeder Mahlzeit wird ein Bolus appliziert, was über Fernauslösung erfolgen kann. Vom Tagesinsulinbedarf entfallen bei der Pumpentherapie 40–50% auf die Basalrate und 50–60% auf den Tagesgesamtbolus. Die Insulinpumpe ist nur für motivierte Kandidaten geeignet und setzt bei Kindern die Betreuung durch Erwachsene voraus. Die Zusammenarbeit mit einem Expertenteam ist unerlässlich. Das Hypoglykämierisiko ist relativ gering. **Nachteile:** Hohe Gerätkosten, Infektionen an der Einstichstelle. Unbemerktes Pumpenver-

Abb. 5.3. Pharmakokinetik von unterschiedlichen Insulinen









sagen kann zu schneller Dekompensation führen. Häufige Blutzuckerselbstkontrollen sind daher unerlässlich.

! Bei Kindern unter 13 Jahren und alten Personen ist mit der intensivierten Insulintherapie besondere Vorsicht geboten. Bei Patienten mit fortgeschrittenen Diabeteskomplikationen, insbesondere mit unbehandelter Retinopathie ist von aggressiver Insulintherapie abzuraten. Das Hypoglykämierisiko ist deutlich höher als bei der konventionellen Insulintherapie. Die Warnsignale der Hypoglykämie (Schweißausbruch, Unruhe, Heißhunger) werden bei älteren Patienten deutlich schwächer und können ganz ausbleiben.

Konventionelle Insulintherapie

Kombination von schnell wirkendem mit intermediär wirkendem Insulin zum Frühstück und Abendessen und intermediär wirkendes Insulin beim Zubettgehen. Das schnellwirkende Insulin begrenzt die Glykämie nach dem Frühstück und Abendessen.

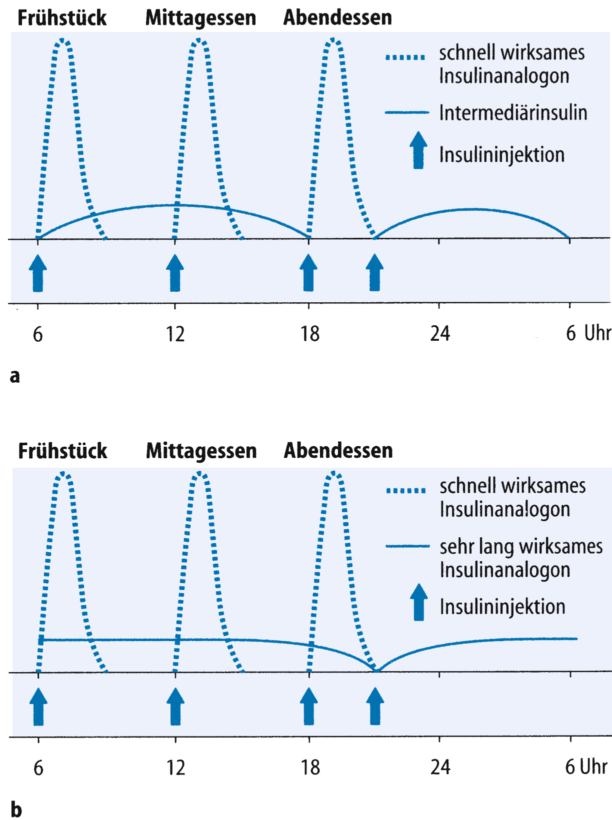


Abb. 5.4a, b. Intensivierte Insulintherapie. **a** unter Verwendung von einem schnell wirksamen Insulinanalogon und NPH-Intermediärinsulin, **b** mit einem lang wirksamen Insulinanalogon

Das vor dem Frühstück injizierte intermediär wirkende Insulin begrenzt die Glykämie am Nachmittag, das vor dem Abendessen injizierte die Glykämie in den frühen Morgenstunden. Wenn der Nüchternblutzucker morgens zu hoch ist, sollte eine kleine Dosis intermedär wirkendes Insulin beim Zubettgehen injiziert werden. Blutzuckermessungen sind nicht vor jeder Mahlzeit notwendig, sollten aber mehrmals wöchentlich zur Kontrolle der Einstellung erfolgen.

Kontrolluntersuchungen

Der Arzt bzw. ein Betreuungsteam sollten alle 1–2 Monate aufgesucht werden. Dabei sind der körperliche Zustand (Fußpflege), HbA_{1c} und Urin zu überprüfen. Es kommt darauf an, Spätkomplikationen bereits im Frühstadium zu erkennen.

Komplikationen der Insulintherapie.

Hypoglykämie: Ursache beim Typ-1-Diabetes ist teils:
- eine **Insulinüberdosierung**
- eine **Störung der Glukosegegenregulation,** hauptsächlich aufgrund folgender Faktoren:
  - kein Absinken des Insulinspiegels bei Blutzuckerabfall
  - verzögerte Glucagonsekretion, die normalerweise anspringt, wenn in den Inselzellen die Insulinsekretion sinkt
  - Verzögerung der Adrenalinreaktion (mit Glykogenolyse) nach vorausgegangenen Hypoglykämien, auch bei autonomer Neuropathie.

Das Ausbleiben der rechtzeitigen Adrenalinfreisetzung kommt vor allem bei der intensiven Insulintherapie vor. Vorbeugung: Glukosetabletten oder Kekse mitführen, am besten zusätzlich eine Glucagonspritze, deren Gebrauch auch Mitbewohnern oder Begleitern zu erklären ist. Mit 0,5–1 mg Glucagon i.m. steigt der Glukosespiegel schnell akzeptabel an.

Gewichtszunahme: Durch Wegfall der Glukosurie und die appetitanregende Wirkung des Insulins.

Insulinallergie: Selten geworden. Manchmal gegen Begleitkomponenten (Protamin) gerichtet. Gegenmaßnahmen: Insulinwechsel, Antihistaminika, in schweren Fällen Desensibilisierung.

Therapie der Ketoazidose und des Coma diabeticum. Ketoazidosen mit einem pH <7,3 oder komatösem Zustand sind lebensgefährlich und erfordern eine Krankenhausbehandlung auf der Intensivstation, wo komatöse Patienten zu intubieren und mit einem Blasenkatheter zu versorgen sind. Die Gefahr für den Patienten hängt vom Schweregrad der Azidose und der Exsikkose ab, ferner von Begleiterkrankungen wie Pneumonie, Herzinfarkt, Niereninsuffizienz oder Verletzungen. Zügig müssen Flüssigkeits- und Insulindefizit beseitigt werden. Die Azidose gleicht sich gewöhnlich mit der Normalisierung des Glukosestoffwechsels aus. Gaben von Bikarbonat erst bei pH < 7,0 (max. 50 mmol/h bis pH 7,1).

Flüssigkeit: In der ersten Stunde wird 1 Liter physiologische Kochsalzlösung i.v. infundiert, gefolgt von 200–500 ml/h bis eine adäquate Zirkulation erreicht ist.

Kalium: Das Serumkalium ist trotz Kaliumverlusten anfangs oft normal oder erhöht, da Kalium infolge der Azidose aus dem intra- in den extrazellulären Raum übertritt. Unter der Therapie kommt es häufig zu einer Hypokaliämie, die auch im EKG zu erkennen ist und eine vorsichtige Substitution erfordert.

Insulin: Von der früher üblichen hochdosierten Insulindosierung ist man abgekommen, da sich relativ niedrige Dosierungen als vorteilhafter erwiesen haben. Sofort werden 10 IE schnellwirksames Insulin intravenös injiziert. Damit werden die Insulinrezeptoren gesättigt und die Glukoseabgabe aus der Leber unterdrückt. Anschließend werden unter stündlicher Kontrolle des Blutzuckers durchschnittlich 0,1 IE/kg/h Insulin infundiert. Nach einer Stunde sollte der Blutzucker um 10% oder 50 mg/dl

gesunken sein. Andernfalls ist ein zweiter Bolus von 10 IE erforderlich und die Insulininfusion um 50–100% zu steigern. Wenn der Blutzucker 250 mg/dl erreicht hat, wird die Insulindosis reduziert und 5%ige Glukoselösung mit 20 mmol/l KCl infundiert (500 ml/h). Es dauert 12–24 Stunden bis die Ketose beseitigt ist. Eine Hypoglykämie ist meistens zu vermeiden.

5.2.4 Typ-2-Diabetes

Epidemiologie. Die Prävalenz des Diabetes mellitus beträgt in Deutschland annähernd 5%, wobei 90–95% der Patienten einen Typ-2-Diabetes haben. Überwiegend sind ältere Menschen betroffen, von den über 65-Jährigen etwa 10%. In zunehmendem Maße befällt der Typ-2-Diabetes auch mittlere und jüngere Jahrgänge, bisweilen schon Kinder. Weltweit wird in entwickelten und unterentwickelten Ländern ein deutliches Anwachsen der Diabeteshäufigkeit registriert. Man schätzt, dass die Zahl der Diabetiker weltweit von gegenwärtig 150 Millionen bis zum Jahr 2010 auf 220 Millionen steigen wird.

Ätiologie und Pathogenese. Unter den nicht insulinabhängigen Diabetesformen dominiert der polygene Typ-2-Diabetes. Daneben kommen monogene Formen vor, die entweder auf Insulinresistenz oder defekter Insulinsekretion beruhen.

Monogener Typ-2-Diabetes

Ein Gendefekt ist in diesen eher seltenen Fällen die notwendige und hinreichende Bedingung für die Entstehung des Diabetes.

Monogene Diabetesformen mit Insulinresistenz

Mutationen des Insulinrezeptors: Vom Gen des Insulinrezeptors sind über 70 verschiedene Mutationen bekannt. Drei Krankheitsbilder lassen sich abgrenzen:
- Typ A-Insulinresistenz bei jungen virilisierten Frauen (Insulinresistenz, Acanthosis nigricans, Hyperandrogenismus)
- Leprechonismus (multiple Fehlbildungen, Hyperinsulinämie, Exitus im 1. oder 2. Lebensjahr).
- Rabson-Mendenhall-Syndrom (Kleinwuchs, Hypertrophie der Pinealdrüse, Nebennierenrindenhyperplasie, Diabetes mellitus).

Lipatropher Diabetes: Trias (Mangel an Fettgewebe, Insulinresistenz und Hyertriglyzeridämie) bei:
- autosomal-dominant erblicher partialer Lipatrophie (Dunnigan-Syndrom) und
- autosomal-rezessiv erblicher generalisierter Lipatrophie (Seip-Berardinelli-Syndrom).

Mutationen des Nuklearrezeptors PPARc (perioxisome proliferator-activated receptor c): Dieser Rezeptor reguliert die genetische Translation und Transkription diverser Proteine und die Differenzierung von Präadipozyten zu Adipozyten im Fettgewebe.

Monogene Diabetesformen mit Defekten der Insulinsekretion

Mutante Insulinsyndrome: Das sind Fälle von leichtem, nicht insulinbedürftigem Diabetes mit Hyperinsulinämie. Dabei hat das mutante Insulinmolekül eine verminderte Bindungsaffinität für den Insulinrezeptor und wird deshalb von der Leber verzögert eliminiert. Mutationen können auch das Proinsulin und die Prohormon-Convertase betreffen. Dann täuscht vermehrt zirkulierendes Proinsulin eine Hyperinsulinämie vor.

Mitochondraler Diabetes: Mitochondrale Mutationen können zum Diabetes führen, da die Mitochondrien in den β-Zellen bei der Regulation der Insulinsekretion eine wichtige Rolle spielen. Diese Mutationen werden nur mütterlich übertragen, da Spermien keine Mitochondrien besitzen. Eine Mutation der mitochondralen tRNA führt zu einem Diabetes, kombiniert mit sensineuralem Hörverlust. Andere Mutationen führen zur Kombination eines Diabetes mit mitochondraler Myopathie, Enzephalopathie und Laktatazidose.

MODY (matury-onset diabetes of the young) (▪ Tab. 5.6): Heterogene Gruppe von jeweils monogenen autosomal dominant-erblichen Erkrankungen mit:
- nichtketotischem Diabetes mellitus
- Beginn vor dem 25. Lebensjahr
- primärem Defekt der β-Zellfunktion im Pankreas.

Auf MODY entfallen 1–5% der Diabetiker. Folgende Varianten kommen vor:
- **Defekt des Glukokinase-Gens:** Glukokinase phosphoryliert Glukose zu Glukose-6-Phosphat und steuert damit den glykolytischen Abbau. Heterozygote haben einen partiellen, Homozygote einen totalen Mangel an Glukokinase.
- **Defekt von Transkriptionsfaktor-Genen:** Die Transkriptionsfaktoren (hepatische nukleare Faktoren) HNF-1α, HNF-1β und HNF-4α kontrollieren die Expression des Insulin-Gens bzw. den Glukosetransport und den Mitochondrienmetabolismus, die beide mit der Insulinsekretion verknüpft sind. Der sehr selten fehlende Transkriptionsfaktor NeuroD1β2 ist für die normale Entwicklung der Pankreasinseln zuständig und aktiviert die Transkription des Insulin-Gens.

Klinisch ist MODY durch einen markant erblichen, leichten Diabetes mellitus gekennzeichnet, der im Kindes- und Jugendalter mit mäßiger Hyperglykämie und gestörter Glukosetoleranz beginnen kann und sich bei jungen Erwachsenen manifestiert.

Polygener Typ-2-Diabetes

Die starke genetische Komponente kommt in Konkordanzraten von 50% bei monozgoten und 15–25% bei dizygoten Zwillingen zum Ausdruck. Kinder mit einem diabetischen Elternteil haben ein erhöhtes Erkrankungsrisiko. Wenn beide Eltern Diabetiker sind, erhöht sich das Risiko auf 40%. Bisher ist es trotz der Analyse zahlreicher Kandidatengene nicht gelungen, die verantwortlichen Gene zu identifizieren. Genetisch determiniert sind:

- Resistenz gegen Insulineffekte im Muskel- und Fettgewebe und in der Leber
- ein Defekt der Glukose-stimulierten Insulinsekretion der β-Zellen des Pankreas.

Zusätzlich disponierende Umweltfaktoren sind Ernährung (Adipositas) und ein Lebensstil mit geringer körperlicher Aktivität

Pathogenese.
Insulinresistenz:

- Im Muskelgewebe ist der Insulineffekt auf den Glukosetransport und die intrazelluläre Glukoseutilisation herabgesetzt, die in der Glukose-Phosphorylierung und Glykogensynthese besteht. Das führt zu einer starken Verminderung der postresorptiven Glukoseaufnahme im Körper. Der oxidative Glukosestoffwechsel ist nicht beeinträchtigt.
- Im Fettgewebe der Typ-2-Diabetiker (und nichtdiabetischen adipösen Individuen) ist der antilipolytische Effekt des Insulins herabgesetzt. Folglich steigt die Konzentration der zirkulierenden freien Fettsäuren erheblich an. Der hohe Fettsäurespiegel wiederum verursacht eine Insulinresistenz in der Muskulatur sowie der Leber und beeinträchtigt die Insulinsekretion. Der gesteigerte Zustrom freier Fettsäuren stimuliert die Leber zur vermehrten Bildung und Sekretion von triglyzeridreichen Lipoproteinen (VLDL). Das führt zur Abnahme des HDL-Cholesterins und zur Umwandlung von LDL in kleinere Partikel von höherer Dichte. Diese diabetesspezifische Dyslipidämie gilt als Kausalfaktor für die bei Typ 2-Diabetikern häufige koronare Herzkrankheit (► unten).
- In der Leber ist die Glukoseproduktion, gesteigert, da Glykogenolyse und Gluconeogenese infolge der Insulinresistenz ungenügend gehemmt werden. Ein Indiz für die verstärkte Glukosesekretion der Leber ist der erhöhte morgendliche Nüchternblutzucker.

Die Insulinresistenz geht der Manifestation des Diabetes um Jahre voraus. Sie wird durch das bei vielen Patienten bestehende Übergewicht noch verstärkt, kann aber durch eine Steigerung der Insulinproduktion längere Zeit kompensiert werden. Im Verlauf kommt es zur Verminderung und zuletzt zur Erschöpfung der β-Zellen, deren Funktion schon anlagebedingt eingeschränkt ist.

Defekt der Insulinsekretion: Im Gegensatz zum Typ-1A-Diabetes liegt keine autoimmunologische Schädigung der Pankreasinseln vor. Zum Zeitpunkt der Diabetesmanifestation beträgt die β-Zellmasse noch etwa 50% der Norm. Bei der Autopsie weisen die meisten Inseln Amyloidablagerungen auf, die aus Insel-Amyloid-Polypeptid (IAPP) bestehen, das mit Insulin co-sezerniert wird. Ob das Amyloid die Ursache oder eine Folge der sekretorischen Insuffizienz der β-Zellen darstellt, ist ungewiss. Da erblich unbelastete Fettsüchtige trotz erhöhter Insulinresistenz nicht an Diabetes erkranken, ist die genetisch determinierte Funktionsschwäche der β-Zellen als entscheidender pathogenetischer Faktor anzusehen. Postprandial reagieren Gesunde mit einem schnellen ersten Gipfel der Insulinsekretion (Ausschüttung gespeicherten Insulins), dem ein zweiter, weniger hoher folgt. Bei Patienten mit herabgesetzter Glukosetoleranz und Typ-2-Diabetikern fehlt der erste Gipfel der Insulinsekretion und der zweite ist abgeflacht und verlängert. Die erhöhte extrazelluläre Glukosekonzentration hat als physiologisches Stimulanz der Insulinsekretion erheblich an Wirksamkeit verloren. Die Patienten werden nicht selten insulinabhängig.

Nichtketotisches hyperosmolares Koma: Die metabolische Dekompensation beim Typ-2-Diabetes besteht in einem extremen Anstieg des Blutzuckers mit hyperosmolarem Koma. Eine höhergradige Ketoazidose wird durch das noch vorhandene Insulin verhindert. Die massive Hyperglykämie hat meistens drei Kausalfakoren:

- Konsum glukosehaltiger Getränke
- gesteigerte Glukoseproduktion der Leber
- gestörter Glukoseabstrom in die Peripherie, vor allem in die Muskulatur, infolge Insulinresistenz.

> **Die Patienten sind durch die osmotische Diurese und infolge ungenügender Trinkmenge stark exsikkotisch.**

Klinik. Der Typ-2-Diabetes kann jahrelang symptomlos bleiben und wird deshalb nicht selten nur zufällig bei Vorsorgeuntersuchungen oder Komplikationen wie Herzinfarkt und arterielle Verschlusskrankheit entdeckt. Initiale Beschwerden können Pruritus, Furunkulose, Ischialgie, Parästhesien oder Sehstörungen sein. Wenn es zur Glukosurie kommt, resultieren Polyurie, Polydipsie und Gewichtsabnahme trotz Polyphagie. Der allgemeine Kräftezustand ist meistens reduziert.

Diagnostik. Nachweis der Hyperglykämie nüchtern und postprandial. Das Glykohämoglobin HbA_{1c} steigt erst nach mehrwöchiger Hyperglykämie an. Es wird hauptsächlich zur Verlaufs- und Therapiekontrolle bestimmt. Die Normalwerte liegen zwischen 4 und 6%. Bei schlecht eingestellten Diabetikern findet man Anstiege auf 12–15%.

> **Eine Glukosurie ist diagnostisch fast immer beweisend, da sie erst bei Blutzuckerwerten >160 mg/dl auftritt.**

Häufig besteht eine Dyslipämie mit erhöhten Triglyzeriden und HDL-Verminderung. Die verbliebene Sekretionskapazität der Inselzellen kann durch Bestimmung des C-Peptids im Plasma oder Urin nach intravenöser oder oraler Glukoseapplikation ermittelt werden.

Komplikationen: Nach den typischen diabetischen Spätkomplikationen ist in jedem Fall sorgfältig zu fahnden: Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie, Makroangiopathie ► Kap. 5.2.5).

Therapie.
Patientenschulung

Es gelten die gleichen Grundsätze wie für Typ-1-Diabetiker (► oben). Da in der Regel keine akute Insulinbedürftigkeit be-

steht, kann die Einstellung durch das Betreuungsteam ambulant erfolgen. Im Hinblick auf die drohenden Spätkomplikationen sind normale Werte für Blutzucker und HbA_{1c} anzustreben. Das Hauptproblem für die Therapeuten ist die Motivierung der Patienten zu aktiver Mitarbeit am Behandlungsprogramm, das sie im Wesentlichen selbst zu managen haben.

Diät

Wie beim Typ-1-Diabetes sollten die Zeiten und die Zusammensetzung des Essens einigermaßen konstant gehalten werden. Wegen der länger dauernden postprandialen Hyperglykämie ist ein 4-stündiger Abstand zwischen den Mahlzeiten zu empfehlen. Die Kohlenhydrate sind zu zählen und möglichst gleichmäßig über den Tag zu verteilen. Auf konzentrierte Süßspeisen und einfache Zucker ist zu verzichten. In den meisten Fällen ist wegen Fettsucht eine Gewichtsreduktion dringend geboten. Dazu verhelfen Reduktion des Nahrungsfettes und reichlicher Verzehr faserreicher Kohlenhydrate. Eine protrahierte Gewichtsabnahme, die keine drastische Umstellung erfordert, ist auf die Dauer erfolgversprechender als drastische Abmagerungskuren, die keinen Lerneffekt haben. Unerlässlich sind häufige Gewichtskontrollen. Die meisten Patienten erleben schon bald nach Beginn der Gewichtsreduktion eine deutliche Verbesserung der Stoffwechsellage.

Körperliche Aktivität

Körperliche Arbeit steigert die Insulin-Sensitivität und bewirkt einen insulinunabhängigen Einstrom von Glukose in die Muskelzellen. Auf diese Weise trägt sie erheblich zur Glykämiekontrolle bei und hat einen vergleichbaren Stellenwert wie blutzuckersenkende Tabletten. Steigerung der körperlichen Aktivität trägt auch zur Gewichtsreduktion bei. Zum richtigen Selbstmanagement der Patienten gehört, dass sie 2-mal wöchentlich für 20–30 Minuten bei 60–80% der aeroben Kapazität trainieren. Dabei sollte Unterhaltung noch möglich sein. Das Programm (Walking, Jogging, Radfahren, Schwimmen, Tennis etc.) ist nach den individuellen Wünschen zu planen und muss gewissenhaft eingehalten werden, wenn es Erfolg haben soll.

Orale Antidiabetika

Sie sind entsprechend ihren unterschiedlichen Angriffspunkten einzusetzen.

Inhibitoren der Gluconeogenese: Biguanide, deren einzige verfügbare Substanz **Metformin** ist. Es steigert die Insulinwirkung auf die Leber, während die periphere Insulinresistenz kaum herabgesetzt wird. Der genaue Wirkungsmechanismus ist nicht bekannt.

> **Durch Drosselung der hepatischen Glukosesekretion senkt Metformin den Blutzucker ohne den Insulinspiegel zu erhöhen.**

Es bewirkt keine Hypoglykämie und keine Gewichtszunahme. Metformin hat sich besonders bei adipösen Diabetikern bewährt. Die Entwicklung mikrovaskulärer Komplikationen wird gehemmt. Da Metformin unabhängig vom blutzuckersenkenden Effekt LDL, Triglyzeride, Blutdruck und prokoagulatorische Faktoren vermindert, beugt es auch makrovaskulären Komplikationen vor. Wichtigste **Nebenwirkung** ist eine **Laktatazidose.** Deshalb darf Metformin nicht bei eingeschränkter Nierenfunktion, Lebererkrankungen und Herzinsuffizienz gegeben werden. Die relativ häufigen gastrointestinalen Unverträglichkeitssymptome (Übelkeit, Diarrhö, Leibkrämpfe) lassen sich durch einschleichende Dosierung umgehen. **Tagesdosis:** 500–2000 mg, verteilt auf 2–3 Dosen.

Inhibitoren der peripheren Insulinresistenz: Thiazolodindione (Glitazone): Im Handel sind die Substanzen **Pioglitazon** und **Rosiglitazon.** Sie steigern die Glukoseaufnahme in das Muskel- und Fettgewebe ohne die Gluconeogenese nennenswert zu hemmen. Anscheinend wird auch die Dynamik der Insulinsekretion verbessert. Blutzuckerkonzentration und Insulinsensitivität bessern sich langsam im Laufe von Wochen. Parallel dazu sinkt die Konzentration der freien Fettsäuren im Serum. Zum Wirkungsmechanismus ist bekannt, dass Glitazone an die nukleären Transkriptionsfaktoren (peroxisome proliferator-receptors) binden und deren Aktivität modulieren.

Von den **Nebenwirkungen** ist an erster Stelle ein Gewichtsanstieg zu nennen, der allerdings nur das subkutane und nicht das viszerale Fett (inklusive (Leber- und Muskelfett) betrifft. Zur Vorbeugung ist gesteigerte körperliche Aktivität angezeigt. Als weitere Nebenwirkung kommt eine Ödemneigung vor, der durch Kochsalzbeschränkung oder Diuretika zu begegnen ist. Trogliazon, die 1997 als erste Substanz dieser Gruppe eingeführt wurde, musste im Jahr 2000 wegen seltener schwerer toxischer Leberschädigung zurückgezogen werden. Vorläufige günstige vaskuläre Effekte des Trogliazon müssen mit den neuen Substanzen noch geprüft werden. Pioglitazon und Rosiglitazon sind nicht hepatatoxisch, sollten aber bei erhöhten Transaminasen nicht gegeben werden. Zugelassen ist die Kombination mit Metformin, nicht mit Insulin. Bei Metforminunverträglichkeit kann auch mit Sulfonylharnstoff-Präparaten kombiniert werden. **Tagesdosen:** Pioglitazon eine Dosis von 15–30 mg; Rosiglitazon 4–8 mg in 1–2 Einzeldosen.

Stimulanzien der Insulinsekretion: Alle Substanzen dieser Gruppe binden an den Sulfonylharnstoffrezeptor (SUR1) der β-Zellen. Dabei wird ein Kaliumkanal geschlossen und ein Calciumkanal geöffnet. Der Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration führt zur Sekretion von Insulin. Voraussetzung für die Wirkung der Insulin-Sekretagoga ist eine genügende Zahl funktionstüchtiger β-Zellen. Für den Typ-1-Diabetes kommen diese Mittel daher nicht in Betracht. Verfügbar sind **3 Substanzgruppen** (Tab. 5.10):

- **Sulfonylharnstoffe:** Die Substanzen der zweiten und dritten Generation sind potenter und haben weniger Nebenwirkungen. Alle senken den Blutzucker und können zur Hypo-

Tabelle 5.10. Stimulanzien der Insulinsekretion

Sulfonylharnstoffe	1. Generation	Tolbutamid Chlorpropamid
	2. Generation	Glibenclamid (Glyburid) Glipizid
	3. Generation	Glymepirid
Repaglinid		
Nateglinid		

glykämie führen. Am höchsten ist das Hypoglykämierisiko von Glibenclamid. Häufig ist das Auftreten einer Gewichtszunahme. Von der Maximaldosis genügen etwa 25%. Höhere Dosierungen steigern den therapeutischen Effekt nur wenig. In Tab. 5.11 sind Wirkungsprofil und Tagesdosen der wichtigsten Substanzen zusammengestellt.

- **Repaglinid:** Die blutzuckersenkende Substanz reagiert mit SUR1 an einer anderen Stelle als die Sulfonylharnstoffe. Es wird schneller als diese resorbiert und hat eine kürzere Halbwertszeit. Insofern deckt es den postprandialen Blutzuckeranstieg deutlich besser ab. Infolge langer Haftung am Rezeptor senkt Repaglinid auch den Nüchternblutzucker. An **Nebenwirkungen** kommen **Hypoglykämie** und **gastrointestinale Beschwerden** vor. **Kontraindikationen** sind **Schwangerschaft, Stillzeit** und **Leberinsuffizienz.**
  Dosierung: Zu jeder Mahlzeit werden 1–2, maximal 4 mg verabreicht.
  Der Preis ist ziemlich hoch.

> **Repaglinid ist zur Monotherapie zugelassen. Eine Kombination mit Sulfonylharnstoffen ist nicht sinnvoll.**

- **Nateglinid:** Die Substanz ist ein Derivat des Phenylalanins und unterscheidet sich strukturell von den Sulfonylharnstoffen und Repaglinid. Die Bindung an den SH-Rezeptor ist nur flüchtig. Deshalb deckt die Substanz den postprandialen Glukoseschub optimal ab, senkt aber nicht den Nüchternblutzucker. **Nebenwirkungen:** Hypoglykämie leichteren Grades, vorübergehende Transaminasenerhöhung, gastrointestinale Beschwerden, allergische Reaktionen.
  Dosierung: Zu jeder Mahlzeit 60–120 mg.

> **Zugelassen ist Nateglinid nur in Kombination mit Metformin.**

Inhibitoren der Kohlenhydratresorption: Es handelt sich um Inhibitoren der α-Glykosidase (AGIs), eines Disaccharide spaltenden Enzyms im Bürstensaum des Dünndarmepithels. Sie hemmen den letzten Schritt der Kohlenhydratdigestion, die in tiefere Dünndarmabschnitte verlagert und damit verzögert wird. Folglich steigt der postprandiale Blutzucker weniger steil an und kommt mit der verzögerten Insulinsekretion besser zur Deckung. Im Handel sind die Substanzen Acarbose und Miglitol. Zu jeder Mahlzeit müssen 50–100 mg eingenommen werden. Der blutzuckersenkende Effekt ist allerdings nur moderat. Störende Nebenwirkungen sind Völlegefühl, Blähungen, Leibschmerzen, weiche Stühle, auch Durchfälle. Die Patienten sollen Haushaltszucker weitgehend meiden.

Insulin

Die Indikation zum Einsatz von Insulin ist gegeben, wenn das Therapieziel mit kombinierten oralen Medikamenten nicht erreicht wird. Meistens ist in diesen Fällen der Bestand an funktionstüchtigen β-Zellen zu klein geworden. Manche Therapeuten brechen beim Übergang auf Insulin die orale Diabetesbehandlung ab. Jüngere Typ-2-Diabetiker werden auf die intensive, ältere auf die konservative Insulintherapie umgestellt (► oben). Vielfach wird aber die Kombination des Insulins mit oralen Antidiabetika bevorzugt. Dazu gibt es verschiedene Möglichkeiten:

- **Anhebung des basalen Insulins, vor allem während der Nacht:** Supprimiert wird dadurch die Gluconeogenese während der Nacht und der morgendliche Nüchternblutzucker gesenkt. Vor dem Zubettgehen injiziert man NPH-Insulin oder das neue Langzeitinsulin Glargin, das die Gefahr einer nächtlichen Hypoglykämie minimiert, weil es gleichmäßig wirkt.
- **Abendliche Gabe von Mischinsulin:** Indiziert bei übergewichtigen Diabetikern zur Abdeckung der Abendmahlzeit, die meistens die größte ist, bei gleichzeitiger Anhebung des Basisinsulins während der Nacht. Günstig erscheint eine Mischspritze mit NPH- und einem kurzwirkendem Insulin (Lispro oder Aspartat).
- **Suppression der postprandialen Hyperglykämie (funktionelle Insulintherapie):** Kompensiert wird der Wegfall der frühen postprandialen Insulinausschüttung beim Typ-2-

Tabelle 5.11. Wirkungsspektrum der Sulfonylharnstoffe

Substanz	Wirkungsdauer (h)	Wirkungsbeginn (h)	Tagesdosis (mg)
Glibenclamid	16–24	2–4	2,5–15
Gliclazid	10–24	2–4	40–320
Glypizid	6–24	2–4	2,5–20
Tolbutamid	6–10	2–4	100–1000
Glimepirid	>24	2–4	1–6

Diabetes durch Injektion eines kurzwirkenden Insulins vor jeder Mahlzeit. Bei Verwendung regulären Insulins ist die Hypoglykämiegefahr größer. Bei diesem Vorgehen sind Sulfonylharnstoff-(SH-)Präparate und Glinide (Repaglinid, Nateglinid) wegzulassen, während mit Metformin kombiniert werden kann.

Strategien: Bei adipösen Patienten mit leichterem Diabetes ist eine initiale Monotherapie mit Metformin angezeigt. Sie kann durch Addition eines Glitazons intensiviert werden. Wenn es sich als notwendig erweist, die Insulinsekretion zu steigern, wird man Metformin mit Sulfonylharnstoff kombinieren. Bleibt der morgendliche Nüchternblutzucker hoch, kann die Injektion eines Verzögerungsinsulins spätabends die Einstellung oft zufriedenstellend verbessern. Sollte der HbA_{1c}-Wert nicht weit genug zurückgehen, ist das Augenmerk auf die postprandiale Hyperglykämie zu richten. Um sie zu verkürzen und herabzusetzen kann Sulfonylharnstoff gegen Repaglinid oder Nateglinid ausgetauscht werden. Alternativ kommt die Umstellung auf ein kurzwirkendes Insulin in Betracht. In schweren Fällen ist die komplette Umstellung auf Insulin nicht zu umgehen. Erfahrungsgemäß schrecken viele Typ-2-Diabetiker vor Insulininjektionen zurück. Andererseits muss ihnen im Hinblick auf drohende Spätkomplikationen an einer optimalen Diabeteseinstellung gelegen sein.

Nichtketotisches hyperosmolares Koma: Mit einer Mortalität von 15–50% bedrohlicher als das ketotische Koma. In 60% der Fälle war der Diabetes zuvor nicht bekannt. Nicht selten bestehen Begleiterkrankungen. Der oft schleichende Beginn erschwert die Diagnose. Die massive Hyperglykämie lässt die Osmolarität auf 350–400 mosmol/l steigen. Es besteht weder eine Azidose (pH 7,35–7,45) noch eine Azetonurie. Die Exsikkose ist mit 0,9%iger Kochsalzlösung auszugleichen, jedoch langsamer als bei der Ketose (1 Liter in der ersten Stunde, danach 1 Liter in zweistündigem Abstand).

! Hypotone Kochsalzlösung kann zum Hirnödem führen.

Insulin ist wegen hoher Insulinsensitivität der Patienten vorsichtig zu dosieren (3–6 IE i.v./h). Schnelles Absinken des Glukosespiegels erhöht die Gefahr des Hirnödems. Wichtig bei den gewöhnlich älteren Patienten sind Heparinisierung und Antibiotikaprophylaxe.

5.2.5 Komplikationen des Diabetes

Mikrovaskuläre Komplikationen

Pathogenese.

Primäre intrazelluläre Hyperglykämie der Endothelzellen: Determiniert werden die mikrovaskulären Komplikationen des Typ-1- und -2-Diabetes durch die chronische Hyperglykämie. Diese führt zur intrazellulären Hyperglykämie der Endothelzellen, die als einziger Zelltyp den Glukoseeinstrom bei extrazellulärer Hyperglykämie nicht herunterregulieren können. Die erhöhte Glukosekonzentration steigert in den Endothelzellen den Glukoseabbau und damit den Anfall von Wasserstoffdonatoren (NADH, $FADH_2$) an die Atmungskette. Die **Folge** ist eine vermehrte Freisetzung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS), die komplexe intrazelluläre **Stoffwechselstörungen** induzieren:

- Dazu gehört die Bildung sog. »advanced glycation end-products« (AGEs), das sind Proteine die mit Dicarbonylverbindungen aus dem oxydativen Glukoseabbau reagiert haben. Die Modifikation zu AGEs verändert die Proteinfunktion. So reagieren umgewandelte extrazelluläre Matrixproteine abnorm miteinander und mit Matrixrezeptoren an Zellen. AGE-modifizierte Plasmaproteine verbinden sich mit ACE-Rezeptoren an Makrophagen und stimulieren sie zur Produktion von ROS und zu pathologischen Veränderungen der Genexpression.
- Durch den vermehrt anfallenden Glukosemetaboliten Diacylglycerin werden 9 der 11 Isoformen der Proteinkinase C aktiviert. Das hat letztlich diverse Konsequenzen:
- Drosselung der NO-(Stickoxid-)Produktion
- Verdickung von Basalmembranen
- Steigerung der Endothelpermeabilität
- Überexpression des Fibrinolyseinhibitors PAI-I.

Störungen der Endothelfunktion: Vor dem Auftreten von Strukturveränderungen kommt es in der Retina, im Glomerulus und in den Vasa nervorum der peripheren Nerven zur Steigerung des Blutflusses und der Gefäßpermeabilität. Maßgebend ist dafür ein Anstieg des intrakapillären Drucks, den man auf eine verminderte NO-Bildung auf der efferenten Seite des Kapillarbettes und eine Dysfunktion der Endothelzellen zurückführt.

Vermehrte Proteinansammlung in der Gefäßwand: Kohlenhydratmodifizierte Plasmaproteine lagern sich auf der Kapillarwand ab und stimulieren Perizyten und Mesangiumzellen zur Bildung von Wachstumsfaktoren und extrazellulärer Matrix. Außerdem scheiden alterierte Endothelzellen Wachstumsfaktoren (TGF-β_1) aus, die eine Überproduktion extrazellulärer Matrixkomponenten und die Apoptose benachbarter Zellen induzieren. Zur gesteigerten Matrixabscheidung werden die Endothelzellen auch durch die intrakapilläre Hypertonie (via Genexpression) stimuliert. Das Anwachsen der Matrix führt zur Einengung der kleinen Gefäße.

Mikrovaskulärer Zellverlust und Gefäßverschluss: Der Stenosierungsprozess führt schließlich zu Verschlüssen in der Mikrozirkulation. Durch Apoptose gehen in der Retina Müller-Zellen, Ganglienzellen, Perizyten und Endothelzellen zugrunde. In den Glomeruli kommt es zu Kapillarverschlüssen und zum Podozytenschwund. In den Vasa nervorum degenerieren Endothelzellen und Perizyten, während Kapillarverödung zur multifokalen Axondegeneration führt.

Hyperglykämisches Memory: Sekundäre Interventionsstudien bei Diabetikern und Beobachtungen an diabetischen Hunden

haben gezeigt, dass einmal entstandene Hyperglykämie-induzierte mikrovaskuläre Veränderungen auch während jahrelanger optimaler Diabeteseinstellung fortschreiten. Man führt das darauf zurück, dass initiale Matrixgentranskriptionen persistieren.

Genetische Faktoren: Die Anfälligkeit für mikrovaskuläre Komplikationen des Diabetes wird auch durch Erbfaktoren mitbestimmt. So ergaben epidemiologische Untersuchungen, dass von Typ-1-Diabetikern nach 30-jähriger Krankheitsdauer nur 27% eine Proteinurie aufwiesen. Innerhalb von Diabetikerfamilien betrug das Nephropathie-Risiko dagegen 72–83%.

Diabetische Retinopathie

Eine die Sehkraft bedrohende Komplikation. In der arbeitenden Bevölkerung ist die diabetische Netzhauterkrankung die häufigste Ursache für Erblindung. Die Prävalenz von Retinaveränderungen beträgt bei Typ-1-Diabetikern zum Zeitpunkt der Diagnose <2%, nach 5 Jahren 8% und nach ≥30 Jahren 87–98% (davon 30% proliferative Retinopathie). Bei Typ-2-Diabetikern hat die Prävalenz der Retinopathie schon zum Zeitpunkt der Diagnose 20–37% erreicht. Nach 15 Jahren sind von den insulinbedürftigen 85%, von den nicht insulinbedürftigen 60% betroffen. Das Risiko steigt bei schlechter Blutzuckereinstellung und unkontrollierter Hypertonie. Die intensive Insulintherapie beugt der diabetischen Retinopathie erheblich besser vor als die konservative. Allerdings kann auch eine optimale Diabeteseinstellung das Auftreten einer Retinopathie nicht verhindern. Man unterscheidet die nachstehenden Manifestationen:

- **Hintergrundretinopathie:** Das Frühstadium ist durch flohstichartige bis fleckförmige Blutungen gekennzeichnet, sowie durch vermehrte Schlängelung und Sprossung der Venolen mit perlschnurartig angeordneten Mikroaneurysmen. Danach folgt ein exsudatives Stadium mit strichförmigen Blutungen und scharf begrenzten harten Exsudaten (Fibrin-Lipid-Protein-Einlagerungen). Durch ischämische Mikroinfarkte entstehen Cotton-Wool-Herde (weiche Exsudate).
- **Proliferative Retinopathie:** Charakteristisch für diese maligne Form der Retinopathie sind intra- und epiretinale Gefäßproliferationen (Neovaskularisation), die von ischämischen Netzhautregionen ausgehen. Die Gefäßknäule neigen zu präretinalen Netzhaut- und Glaskörperblutungen sowie zur Fibrosierung mit Strangbildung, die zur Netzhautablösung führen können. Die Sehkraft wird ferner durch eine retinale Ischämie im Bereich der Fovea bedroht. Durch Gefäßproliferation am Kammerwinkel kann ein sekundäres Winkelglaukom entstehen.
- **Makulopathie:** Diese kann bei Fehlen einer proliferativen Retinopathie zur Erblindung führen. Betroffen sind hauptsächlich ältere Typ-2-Diabetiker. Das initiale Makulaödem wird wegen geringer Schwächung des Sehens oft nicht registriert. Nach der Ausbildung von harten Exsudaten und Blutungen sind die therapeutischen Möglichkeiten stark eingeschränkt.

Prophylaxe und Therapie. Früherfassung durch regelmäßige augenärztliche Untersuchungen. Optimale Diabeteseinstellung. Licht- und Laserkoagulation, auch großflächig.

Diabetische Nephropathie

Siehe ▶ Kap. 3.6.1.

Diabetische Neuropathie

Bei beiden Diabetestypen kommt es häufig zur Miterkrankung des somatischen und des autonomen peripheren Nervensystems. Die dabei auftretenden Nervenschäden können reversibel oder irreversibel sein. Mit hochempfindlichen Methoden lassen sich bei den meisten Diabetikern neurologische Funktionsstörungen nachweisen. Klinisch manifest werden sie bei etwa 25% der Patienten. Maßgebender Kausalfaktor ist die chronische Hyperglykämie. In der Pathogenese spielen Endothelschäden an den Vasa nervorum wohl die wichtigste Rolle. Es kommt zu Ablagerungen von AGE-Proteinen, zu Störungen der Mikrozirkulation und oxidativem Stress. Histologisch sind ein Axonverlust mit fokaler Demyelination und eine Remyelination nachzuweisen. Zu unterscheiden sind folgende Krankheitsbilder:

Distale symmetrische Polyneuropathie: Häufigste Form, gekennzeichnet durch sensorische Ausfallserscheinungen an den Füßen (strumpfförmig), seltener an Fingern und Händen (handschuhförmig). Zuerst geht die Empfindung von Vibrationen (Stimmgabel) und leichter Berührung verloren, gefolgt vom Verlust der Schmerz- und Temperaturempfindung. Viele der Patienten haben das Gefühl, »auf Watte zu gehen«. Gleichgewichtsstörungen bei Dunkelheit weisen auf Störungen der Propriorezeption hin, die zum Gelenkverschleiß führen können. Motorische Nervenläsionen manifestieren sich in Schwäche und Atrophie der kleinen Fuß- bzw. Handmuskeln. Bei Verlust der Schmerz- und Temperaturempfindung drohen Druckgeschwüre und Verbrennungen an den Füßen, die eine Amputation zur Folge haben können.

In 5% der Fälle beginnt die distale Polyneuropathie ohne elektrophysiologische Zeichen der Nervenschädigung mit Prickeln, Brennen und lanzinierenden Schmerzen in den Füßen. Erst später lassen Berührungs-, Wärme- und Schmerzempfindung nach.

Akute schmerzhafte Neuropathie: Weniger häufige Variante, die plötzlich mit Parästhesien und brennenden Schmerzen an den Füßen und über den Schienbeinen einsetzt. Manchmal sind die Hände mitbetroffen. Typisch ist der Beginn im Frühstadium des Diabetes nachdem die Behandlung mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen eingeleitet wurde. Die Schmerzintensität nimmt während der Nacht zu und ist sehr belastend. Definitionsgemäß dauert die Schmerzperiode aber nicht länger als 3–6 Monate und klingt folgenlos ab.

Chronische schmerzhafte Neuropathie: Seltene Variante, mit der erst nach jahrelanger Diabetesdauer zu rechnen ist. Die Schmerz-

periode dauert länger als 6 Monate und ist für die Patienten zermürbend. Die notwendigen starken Analgetika können zur Abhängigkeit führen.

Mononeuropathie: Charakteristisch ist der meist akute Befall einzelner peripherer oder zentraler Nerven mit Schmerzen und Lähmungserscheinungen. Ursache ist eine Vaskulitis der Vasa nervorum. Periphere Läsionen können unter Druckeinwirkung entstehen (Karpaltunnelsyndrom, Tarsaltunnelsyndrom mit Peroneuslähmung). Von den seltenen kranialen Manifestationen sind die Hirnnerven II und VI betroffen. Die Lähmungen bilden sich spontan zurück. Dekompressionen können erforderlich werden.

Proximale motorische Neuropathie (Amyotrophie): Seltene Komplikation, die vorwiegend bei älteren Männern mit Typ-2-Diabetes auftritt. Symptome sind starke brennende Schmerzen, Parästhesien und Muskelschwund in einem oder beiden Oberschenkeln (Quadrizepsgruppe) mit entsprechender Schwäche. Befallen sind die unteren motorischen Neurone des lumbosakralen Plexus. Die Schmerzintensität beeinträchtigt den Nachtschlaf und führt zur Anorexie mit starkem Gewichtsverlust. Nach 3–4 Monaten kommt es zur spontanen Remission, die aber nicht immer vollständig ist. Eine Mitverursachung wird oralen Antidiabetika zugeschrieben. Deshalb wird zur Umstellung auf Insulin geraten.

Autonome Neuropathie: Die Ausfallserscheinungen am autonomen Nervensystem betreffen afferente und efferente Nervenfasern von Sympathikus und Parasympathikus. Diskrete, asymptomatische Störungen sind häufig, symptomatische deutlich seltener anzutreffen. Sie manifestieren sich hauptsächlich:
- am Herz-Kreislauf-System (orthostatische Hypotonie, inadäquater Frequenzanstieg bei Belastung, fehlender Schmerz bei Myokardischämie)
- am Gastrointestinaltrakt (Verzögerung von Ösophaguspassage und Magenentleerung, Hypotonie der Gallenblase, intestinale Stase mit Malabsorption durch Bakterienbesiedlung, Obstiption mit sekundärer Diarrhö)
- am Urogenitalsystem (Erektionsschwäche, Blasenentleerungsstörungen, sekundäre Harnwegsinfekte)
- bei Typ-1-Diabetikern droht die unbemerkte Hypoglykämie durch Wegfall von Tachykardie, Schweißausbruch und Heißhunger.

Prophylaxe und Therapie. Generell ist eine optimale Diabeteseinstellung erforderlich. Bei distaler symmetrischer Polyneuropathie ist eine regelmäßige sorgfältige Inspektion und Pflege der Füße obligatorisch. Kleinste Wunden sind vom Arzt zu behandeln. Einigen Erfolg verspricht die Einnahme von α-Liponsäure und essenziellen Fettsäuren. Ein rekombinanter Nervenwachstumsfaktor (rhNGF) ist in Erprobung. Zur Schmerzbekämpfung eignen sich u.a. nichtopioide Analgetika, Tramadol, Tilidin, Nortryptilin und Gabapentin. Orthostatische Hypotonien lassen sich mit Fludrocortison beherrschen. Erektionsstörungen sprechen meistens auf Sildenafil und ähnliche Präparate an.

Makrovaskuläre Komplikationen

Pathogenese. Der Diabetes mellitus disponiert zu einer akzelerierten Atherosklerose, wobei der Risikofaktor Diabetes größeres Gewicht hat, als die auch für Nichtdiabetiker geltenden Risikofaktoren Hypertonie, Hyperlipidämie, Fettsucht und Zigarettenrauchen.

Die Atherosklerose beginnt mit einer **Endothelschädigung**, die folgende Konsequenzen hat:
- Sekretion eines chemotaktischen Faktors für Monozyten (MCP-1)
- gesteigerte Expression endothelialer Adhäsionsmoleküle für Leukozyten und Plättchen
- verstärkte Permeabilität für Lipoproteine und andere Plasmafaktoren.

Subendothelial sammeln sich Monozyten an und phagozytieren oxidativ verändertes Plasma-LDL. Aktivierte Makrophagen und Plättchen stimulieren die Proliferation der glatten Muskelzellen und die Bildung extrazellulärer Matrix. Es entsteht ein thrombogenes Atherom, das nach Perforation ins Gefäßlumen zum thrombotischen Verschluss führt.

Beim Diabetes ist anscheinend die initiale Endothelschädigung begünstigt, sowohl durch die Insulinresistenz als auch durch die Hyperglykämie. Insulinresistenz könnte den stimulierenden Insulineffekt auf die endotheliale NO-Freisetzung abschwächen. Die Folge wäre eine Herabsetzung der komplexen antiatherogenen NO-Wirkung. Auch die Hyperglykämie hemmt die NO-Bildung in den Endothelzellen, während sie die Produktion des Plasminogenaktivator-Inhibitors stimuliert. Außerdem steigert sie die Aktivität des PDFG (platelet derived growth factor) und damit die Proliferation der vaskulären glatten Muskelzellen. Beim Typ-2-Diabetes tragen Insulinresistenz und Hyperglykämie erheblich zur Dyslipidämie bei. Die diabetische Dyslipidämie entsteht durch gesteigerte VLDL-Produktion der Leber aus dem erhöhten Angebot von freien Fettsäuren. Im Plasma tauschen die VLDL-Partikel mit LDL und HDL Triglyzeride gegen Cholesterinester aus. Durch den Entzug von Cholesterinestern werden die LDL-Partikel kleiner und dichter und somit atherogener. Die mit Triglyzeriden angereicherten HDL-Partikel verlieren Apo-AI und sind für den Rücktransport von Cholesterin zur Leber weniger geeignet. Die HDL-Fraktion nimmt dabei ab. Hinzu kommt, dass cholesterinreiche Remnants aus postprandialen Lipoproteinen langsamer von den Leberzellen eliminiert werden, weil an ihrer Oberfläche die zur Bindung der Remnants notwendigen Proteoglykane bei Diabetikern vermindert sind.

Koronare Herzkrankheit und Infarkt

Etwa 75% der Typ-2-Diabetiker und 35% der Typ-1-Diabetiker sterben an kardiovasulären Erkrankungen. Diese sind bei Diabetikern beider Typen 2–4-mal häufiger als bei Personen ohne

Diabetes. Neben der diabetesspezifischen Disposition trägt dazu das häufige Vorkommen weiterer koronarer Risikofaktoren bei. Etwa 50% der Diabetiker haben eine Hypertonie und 30% eine Dyslipidämie. Das Risiko konnte erheblich gemindert werden, wenn der Blutdruck auf ≤130/85 und das LDL auf ≤100 mg/dl gesenkt werden. Erhöhtes LDL-Cholesterin wird mit Statinen gesenkt. Daneben gilt es, die bereits beschriebene diabetestypische Dyslipidämie zu behandeln, die auf Statine ungenügend anspricht. Die erhöhten Konzentrationen des VLDL und der aus ihnen hervorgehenden kleinen, dichten LDL-Partikel sowie das erniedrigte HDL-Cholesterin reagieren besser auf Fibrate und Niacin. Selbstverständlich ist eine optimale Diabetseinstellung unerlässlich. Beim akuten Infarkt ist daher nötigenfalls von oralen Antidiabetika auf Insulin umzustellen.

Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Bis zu 10% der Typ-2-Diabetiker sind von ihr betroffen, wobei es häufig zu Mehrgefäßerkrankungen und Beinamputationen kommt. Bei Typ-1-Diabetikern ist das Risiko um ein Drittel niedriger. Zerebrovaskuläre thromboembolische Insulte erleiden von den Typ-2-Diabetikern etwa 8%, von den Typ-1-Diabetikern 2–3%.

Infektionen

Bei hyperglykämischen Diabetikern ist die Abwehrfunktion der Granulozyten geschwächt und die Intensität der Immunreaktionen vom verzögerten Typ herabgesetzt. Dehydratation, Untergewicht, Durchblutungsstörungen und Neuropathie können zusätzlich die Beherrschung von Infektionen beeinträchtigen. Die Bildung humoraler Antikörper verläuft indessen normal. Aus dieser Konstellation ergibt sich, dass Infektionen bei Diabetikern nicht überdurchschnittlich häufig auftreten, jedoch schwerer verlaufen als bei Stoffwechselgesunden. Ein Candidabefall des äußeren Genitale kann die erste klinische Manifestation eines Diabetes sein. Bei Abflussstörungen des Harns entwickeln sich oft schwere Formen der Pyelonephritis. Die nekrotisierende Papillitis wird praktisch nur bei Diabetikern beobachtet. Aus einem Furunkel entsteht leicht ein Karbunkel oder die Furunkulose generalisiert. Hautinfektionen, insbesondere an den Füßen, neigen zum Übergang in eine Gangrän, die schwer zu beherrschen ist (▸ unten).

Der diabetische Fuß

Wegbereiter der Fußläsionen sind eine distale symmetrische Polyneuropathie und unabhängig davon eine arterielle Verschlusskrankheit. Der Sensibilitätsverlust durch die Neuropathie führt zur unbemerkten Schädigung durch Druck (unpassende Schuhe), Hitze (Fußbäder) oder Traumen. Zusätzliche motorische Innervationsstörungen bewirken durch Überwiegen der langen Extensoren die Ausbildung von Hammerzehen und eine Prominenz der Metatarsalköpfchen an der Fußsohle, die zu Schwielen an Zehen und Ballen disponieren. Infolge autonomer Dysfunktion ist die Schweißabsonderung herabgesetzt. Die resultierende Hauttrockenheit lässt Fissuren entstehen. Durch »Autosympathektomie« kommt es auf den Fußrücken zu vermehrter Durchblutung mit Venenerweiterung. Diese Vasodilatation beruht auf einem arteriovenösen Shunt-Fluss, der die Perfusion nutritiver Kapillaren reduziert. Die arterielle Verschlusskrankheit ist gewöhnlich in den Unterschenkelarterien lokalisiert. Eine diabetische Mikroangiopathie ist nicht vorhanden.

Die schweren Grade der Fußläsionen entstehen meistens durch das Zusammentreffen von Neuropathie und arteriellen Durchblutungsstörungen. Größte Bedeutung hat die Prophylaxe durch Fußpflege mit Reinigung und Einölen, Abtragung von Hornhaut, Anpassung des Schuhwerks, Pflasterringe etc., ferner die regelmäßige Inspektion der Füße.

Die **Therapie** richtet sich nach dem Grad der Läsionen:

- **Grad 0:** Keine offenen Läsionen, dicke Hornhautschwielen, prominente Metatarsalköpfchen, Krallenzehen oder Knochenanomalien. Die Behandlung besteht in Schwielenentfernung, Fußpflege und einer passenden Beschuhung.
- **Grad 1:** Oberflächliche, klinisch nicht infizierte Ulzera mit Kallusbildung am Rand. Behandlung mit Druckentlastung durch Ringe oder Schwämme, kollagenasehaltige Salben (Iruxol®).
- **Grad 2** (Abb. 5.5a): Tiefe, oft in das subkutane Fett penetrierende Ulzera ohne Knochenbeteiligung aber mit Lokalinfektion (betahämolytische Streptokokken, Staphylococcus aureus, Anaerobier). Antibiotikatherapie gemäß Wundabstrich und Resistenzbestimmung. Bettruhe, Fußhochlagerung (falls keine Ischämie besteht), Wundreinigung mit Kochsalzlösung oder schwacher Wasserstoffsuperoxydlösung, kollagenasehaltige Salben. Bei guter Durchblutung gute Heilungstendenz. Nötigenfalls Angioplastie oder gefäßchirurgischer Eingriff.
- **Grad 3:** Tiefe Ulzera, Abszessbildung, Knochenbeteiligung. Klinikeinweisung, Bettruhe, Hochlagerung bei fehlender Ischämie, Antibiotika, chirurgische Intervention (Abszessspaltung, Exzision des befallenen Knochens, bei schlechter Durchblutung Revaskularisierung oder Teilamputation), in jedem Fall optimale Diabeteseinstellung.
- **Grad 4** (Abb. 5.5b): Lokalisierte Gangrän (Zehe, Vorderfuß). Es handelt sich um eine ischämische Nekrose, die oft sekundär infiziert ist. Die Behandlung erfolgt mit Bettruhe, keine Hochlagerung, Antibiotika, wenn möglich Revaskularisierung durch Angioplastie oder peripheren Bypass. Bei schmerzloser (Neuropathie) trockener Gangrän kann die spontane Demarkation und Amputation abgewartet werden. In den anderen Fällen nach Stabilisierung des Patienten Amputation unterhalb des Kniegelenkes.
- **Grad 5:** Gangrän des ganzen Fußes. Nach Vorbehandlung Oberschenkelamputation. Die Mehrzahl der nichttraumatischen Amputationen wird bei Diabetikern vorgenommen.





Abb. 5.5a, b. Fußläsionen bei Diabetes mellitus. **a** Tiefes, infiziertes Ulkus an der rechten Großzehe eines schlecht eingestellten Diabetikers. **b** Diabetische Gangrän bei einer 67-jährigen Patientin mit Diabetes mellitus seit 20 Jahren, aber erst seit 2 Jahren wird die Behandlung konsequent eingehalten (aus N. Zöllner: Innere Medizin. Springer, Heidelberg 1991)

5.2.6 Diabetes und Schwangerschaft

Schwangerschaftsdiabetes

Abnorme Glukosetoleranz mit Hyperglykämie, die sich in der Schwangerschaft entwickelt und nach der Entbindung zurückbildet. Ursache ist eine gesteigerte Insulinresistenz, die sich unter dem Einfluss gegenregulatorischer Hormone (Wachstumshormon, Progesteron, plazentares Lactogen, Cortisol) entwickelt. In späteren Jahren manifestiert sich bei 20–50% der Patientinnen ein Typ-2-Diabetes, der durch Adipositas begünstigt wird. Oft genügt eine diätetische Behandlung. Bei postprandialen Blutzuckerwerten >145 mg/dl ist eine Insulintherapie angezeigt. Sulfonylharnstoffe sind in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Schwangerschaft bei vorbestehendem Diabetes mellitus

Schlechte Diabeteseinstellung bei der Konzeption erhöht das Risiko kindlicher Fehlbildungen. Bei geplanter Schwangerschaft sollte deshalb schon vorher eine optimale Blutzuckerkontrolle erreicht werden. Während der Schwangerschaft ist die Insulinresistenz erhöht und in jedem Fall eine genau kontrollierte Insulinbehandlung erforderlich. Die mütterliche Plasmaglukose passiert die Plazenta, Insulin jedoch nicht. Hohe mütterliche Blutzuckerwerte im letzten Trimenon können zur neonatalen Hypoglykämie führen, weil die Glukosezufuhr bei gesteigerter kindlicher Insulinsekretion nach Durchtrennung der Nabelschnur abrupt unterbrochen wird.

5.2.7 Metabolisches und Insulinresistenzsyndrom

Metabolisches Syndrom

Diese Bezeichnung wurde 1998 von der WHO als »Arbeitsdefinition« für eine Konstellation von kardiovaskulären Risikofaktoren empfohlen, zu denen nach epidemiologischen Untersuchungen gestörte Glukosetoleranz infolge Insulinresistenz, hohe Plasmatriglyzeride, niedriges HDL-Cholesterin und essenzielle Hypertonie gezählt wurden. Im Report des Adult Treatment Panel von 2001 (ATP III) des National Cholesterol Education Program (NCEP) wurde diese Konstellation ergänzt. Die erweiterten Kriterien für das metabolische Syndrom sind in Tab. 5.12 zusammengestellt.

Tabelle 5.12. ATP-III-Kriterien für die Diagnose des metabolischen Syndroms

Abdominale Fettsucht	Männer Frauen	Taillenumfang >40 inches (102 cm) Taillenumfang >35 inches (89 cm)
Fastenglukose	≥110<126 mg/dl (Indikator der Insulinresistenz)	
Blutdruck	≥130/80 mmHg	
Triglyzeride	≥150 mg/dl	
HDL-Cholesterin	Männer Frauen	<40 mg/dl <50 mg/dl
Ein metabolisches Syndrom ist vorhanden wenn mehr als 3 der 5 Kriterien vorliegen.		

Dem metabolischen Syndrom ist in erster Linie durch Änderung des Lebensstils zu begegnen mit Reduktion des Übergewichts und damit der Insulinresistenz.

Insulinresistenzsyndrom

Während das metabolische Syndrom eine Zusammenstellung von kardiovaskulären Risikofaktoren ist, fasst das Insulinresistenzsyndrom eine Anzahl abnormer Befunde zusammen, als deren gemeinsamer pathogenetischer Nenner die Insulinresistenz und die mit ihr einhergehende kompensatorische Hyperinsulinämie angesehen werden (Tab. 5.13). Dabei werden Auswirkungen berücksichtigt, die ein erhöhter Insulinspiegel auf nicht insulinresistente Organe und Gewebe hat, wie die renale Natriumretention.

Die Insulin-vermittelte Glukoseverwertung variiert unter gesunden Personen erheblich. In den meisten Fällen wird aber eine Störung des Glukosestoffwechsels durch genügende Insulinproduktion verhindert. Es wird argumentiert, dass die Insulinresistenz primär in der Muskulatur und im Fettgewebe lokalisiert ist und andere nicht insulinresistente Gewebe unter der kompensatorischen Hyperinsulinämie Schaden nehmen können. In Tab. 5.14. hat Reaven die klinischen Syndrome zusammengestellt, die aus einer chronischen Insulinresistenz und Hyperinsulinämie resultieren können. Diese Syndrome können auch andere und zusätzliche Ursachen haben und treten nicht obligatorisch auf. Es ist auch damit zu rechnen, dass Insulinresistenz und Hyperglykämie den assoziierten klinischen Manifestationen lange vorausgehen.

Meistens, aber nicht immer, ist die Insulinresistenz bei Übergewichtigen erhöht. Therapeutisch bzw. prophylaktisch steht deshalb die Behandlung der Adipositas an erster Stelle. Zur medikamentösen Therapie der Dyslipidämie siehe ► Kap. 5.3.4. Gegen die Insulinresistenz werden Glitazone geprüft.

Tabelle 5.13. Abnormitäten mit Assoziation zur Insulinresistenz/kompensatorischen Hyperinsulinämie (nach Reaven 2004)

Grade der Glukoseintoleranz	gestörte Fastenglukose
	gestörte Glukosetoleranz bei Glukosebelastung
Dyslipidämie	↑ Triglyzeride ↓ HDL-Cholesterin ↓ LDL Partikeldurchmesser ↑ postprandiale Triglyzeride (TG-reiche Lipoproteine)
Endotheldysfunktion	↑ Monozytenadhäsion ↑ Plasmakonzentration von zellulären Adhäsionsmolekülen ↑ Plasmakonzentration von asymmetrischem Dimethylarginin ↓ Endothelabhängige Vasodilatation
Prokoagulanzien	↑ Plasminogenaktivator-Inhibitor-1 ↑ Fibrinogen
Hämodynamische Änderungen	↑ Sympathikusaktivität ↑ renale Natriumretention
Marker der Entzündung Abnormer Harnsäurestoffwechsel	↑ C-reaktives Protein, Leukozyten etc. ↑ Plasmaharnsäure
	Erhöhte Testosteronsekretion (Ovar)
Schlafapnoe-Syndrom	

Tabelle 5.14. Mit Insulinresistenz assoziierte klinische Syndrome (nach Reaven)

- Typ-2-Diabetes
- Kardiovaskuläre Erkrankungen
- Essenzielle Hypertonie
- Polyzystisches Ovarsyndrom
- Nichtalkoholische Fettleber
- Malignome (Mammakarzinom?, kolorektales Karzinom?)
- Schlafapnoe

5.2.8 Hypoglykämie

Definition. Abnorm niedriger Blutzucker (meistens <50 mg/dl), der zu Symptomen der adrenergen Gegenregulation oder des zerebralen Glukosemangels führt.

Klassifizierung. Nach klinischen Kriterien werden 2 Kategorien von Hypoglykämien unterschieden:
- die oft bedrohliche postabsorptive oder Fastenhypoglykämie und
- die oft transitorische postprandiale Hypoglykämie.

Jede dieser Formen hat unterschiedliche Ursachen.

Mechanismen der Gegenregulation

Ziel der Blutzuckerregulation ist es, den Blutzucker auf der für die Glukoseversorgung des Gehirns notwendigen Höhe zu halten. Glukose wird postprandial unter der Wirkung von Insulin in Leber, Niere und Muskulatur aufgenommen und als Glykogen gespeichert, während das Gehirn auf fortlaufende Zufuhr von Glukose angewiesen ist.

Drosselung der Insulinsekretion

Beim postprandialen Absinken des Blutzuckers geht die Insulinsekretion, vom Glukosespiegel gesteuert, erheblich zurück. Damit wird der Glukoseverbrauch des Muskel- und Fettgewebes gebremst und der Hemmeffekt des Insulins auf die Glukoseproduktion der Leber aufgehoben.

Glykogenolyse

Zwischen den Mahlzeiten und während des Fastens gibt die Leber durch Glykogenolyse mobilisierte Glukose ans Blut ab. Der Glykogenvorrat reicht für 8–12 Stunden, zumal die Drosselung der Insulinsekretion den Glukoseabfluss in die Muskulatur und das Fettgewebe unterbindet. Parallel dazu setzt der Abfall des Plasmainsulins die Lipolyse in Gang, die der Leber freie Fettsäuren als Energiequelle zuführt.

Gluconeogenese

Nach Erschöpfung der Glykogenreserven wird ein Absinken des Blutzuckers durch Gluconeogenese verhindert, die hauptsächlich in der Leber, zu einem geringen Teil auch in den Nieren stattfindet. Als Substrate dienen Aminosäuren aus der Muskulatur und das im Fettgewebe freigesetzte Glycerin. Die Muskelzellen können aus gespeichertem Glykogen keine Glukose abgeben, sondern sie nur selbst verwerten. Dabei entstehen Laktat und Pyruvat, die in der Leber gleichfalls zur Gluconeogenese verwendet werden.

Hormonale Gegenregulation

Zur Verhinderung und auch zur schnellen Beseitigung einer Hypoglykämie treten gegenregulatorische hormonale Faktoren in Aktion. Glucagon, von den α-Zellen der Pankreasinseln gebildet, ist ein direkter Insulinantagonist. Die Glucagonsekretion wird durch Insulin gehemmt und nimmt deshalb sofort zu, wenn der Insulinspiegel im Blut sinkt. Glucagon stimuliert die Glykogenolyse und die Gluconeogenese und damit innerhalb von Minuten die Glukoseproduktion der Leber. Die Glucagonwirkung flaut aber nach 90 Minuten ab, weil mit steigendem Blutzucker wieder Insulin sezerniert wird. Außerdem kann Glucagon in der Peripherie keine Vorstufen für die Gluconeogenese mobilisieren. Bei jeder Hypoglykämie wird der **Sympathikus aktiviert.** Das geschieht durch Glukose-Sensing hypothalamischer Neurone und hat die schnelle **Ausschüttung von Adrenalin** aus dem Nebennierenmark zur Folge. Adrenalin wirkt der Hypoglykämie durch folgende Effekte entgegen:
- Steigerung von Glykogenolyse und Gluconeogenese in der Leber
- Mobilisierung von Glukosevorstufen aus der Muskulatur (Aminosäuren, durch Glykolysesteigerung Lactat und Pyruvat) und dem Fettgewebe (Glycerin durch Lipolysesteigerung)
- Hemmung der Glukoseutilisation in Muskulatur und Fettgewebe.

Gleichzeitig mit der Adrenalinsekretion wird an den sympathischen Endausbreitungen **Noradrenalin** freigesetzt, das in der Leber die Glykogenolyse steigert und Anteil an den klinischen Symptomen der Hypoglykämie hat. **Cortisol** und **Wachstumshormon** tragen erst nach Stunden zur Stabilisierung des Blutzuckers bei, indem sie die Glukoseproduktion der Leber steigern und die periphere Glukoseutilisation limitieren.

Klinik. Die Hypoglykämie manifestiert sich wie folgt:

Symptome der Neuroglykopenie: Kopfschmerzen, verschwommenes Sehen, Konzentrationsschwäche, Mattigkeit, Müdigkeit, Verwirrtheit. Schwindelgefühl, unkontrolliertes, auch aggressives Verhalten, Halluzinationen, Krampfanfälle und Koma. Zusätzlich kommen fokale Ausfallserscheinungen wie Hemiplegie und Aphasie vor, meistens bei Stenosierung zerebraler Gefäße. Als Spätfolgen häufiger und länger dauernder Hypoglykämien werden organische Persönlichkeitsveränderungen und senile Demenz beobachtet.

Symptome der sympathikoadrenalen Stimulation: Angst, Unruhe, Zittern, Schwitzen, Hungergefühl, Herzklopfen, Parästhesien, Übelkeit, Speichelfluss. Die cholinergischen Symptome (Schwitzen, Speichelfluss) sind wahrscheinlich auf die Freisetzung von Acetylcholin durch sympathische postganglionäre Neurone zurückzuführen.

Weitere Symptome: Hypothermie im hypoglykämischen Koma, anschließend bei Diabetikern gelegentlich reaktive Hyperthermie. Angina pectoris bei Koronarkranken. Supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen, ST-Senkung und QT-Verlängerung im EKG. Im EEG Abnahme der Alphawellen, Zunahme der Deltawellen.

Diagnostik. Prinzipiell sind die Symptome der Hypoglykämie unspezifisch und führen daher nur über die Blutzuckerbestimmung zur Diagnose. Der Blutzuckerwert sollte <50 mg/dl betragen. Bei Diabetikern kann er höher liegen, wenn stärker erhöhter Blutzucker durch Insulin sehr schnell gesenkt wird. Blutzuckerwerte <50 mg/dl kommen auch bei asymptomatischen Personen vor. Deshalb ist die Diagnose Hypoglykämie erst gesichert, wenn die Symptome nach Normalisierung des Blutzuckers (durch Glukosezufuhr oder Glucagoninjektion) aufhören.

Postabsorptive Hypoglykämie

Das postabsorptive Stadium beginnt 5–6 Stunden nach einer Mahlzeit. Meistens werden zur Beurteilung die Blutzuckerwerte nach 10–14-stündigem Fasten über Nacht zugrunde gelegt. **Normbereich:** 72–108 mg/dl. Zur postabsorptiven Hypoglykämie kommt es, wenn der Glukoseverbrauch in den Geweben beim Fasten größer ist als der Glukosenachschub aus der Leber. Nachstehend werden die wichtigsten Ursachen beschrieben.

Exogener Hyperinsulinismus durch Pharmaka

Vorkommen. Bei Diabetikern, die mit Insulin oder oralen Antidiabetika behandelt werden (s. oben). Vereinzelt führen Sulfonamide, hoch dosierte Salicylate und Pentamidin zur Insulinfreisetzung.

Pathogenese. Insulin schleust Glukose in die Gewebe bei gleichzeitiger Hemmung der Glykogenolyse und Gluconeogenese.

Diagnostik. Diabetesanamnese, erhöhtes Plasmainsulin. Bei exogenem Insulin C-Peptidabfall, bei Sulfonylharnstoffen C-Peptidanstieg. Sulfonylharnstoffnachweis im Serum.

Alkoholinduzierte Hypoglykämie

Vorkommen. Bei Trinkern 6–36 Stunden nach schwerem Alkoholexzess, wenn dabei wenig gegessen wurde.

Pathogenese. Alkohol hemmt durch Verbrauch von NADH die Gluconeogenese und unabhängig davon die gegenregulatorischen Hormone Cortisol und Wachstumsfaktor. Außerdem wird die adrenerge Reaktion verzögert. Die daraus resultierende Hypoglykämie kann lebensgefährlich sein.

Therapie. Glukoseinfusionen.

Endogener Hyperinsulinismus durch Insulinome

Vorkommen. Jährlich 1–2 Fälle auf 1 Million Einwohner, sporadisch oder bei der seltenen multiplen endokrinen Neoplasie Typ I. Etwa 90% sind Adenome, einige davon multipel, 10% Karzinome oder Nesioblastome. Die meisten Fälle treten zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr auf.

Pathogenese. Die Insulinsekretion der Tumoren erfolgt diskontinuierlich und autonom, d.h. sie wird durch Absinken des Glukosespiegels nicht gehemmt. Symptome treten erst bei sehr niedrigem Blutzucker auf.

Klinik. Typische Episoden von Hypoglykämie bei 50% der Patienten mit Bewusstseinsverlust, bei 15% mit zerebralen Krampfanfällen. Patienten berichten über Besserung der Beschwerden durch Essen.

Diagnostik. Bei verdächtigen Symptomen unter Aufsicht 15 Stunden Fasten, das evtl. zu wiederholen ist. Wenn keine Hypoglykämiesymptome auftreten, anschließend 30 Minuten körperliche Belastung. Laborkonstellation während der Hypoglykämie: Blutzucker <45 mg/dl, Plasmainsulin erhöht. Tumorlokalisation mittels Sonographie (auch endoskopisch), CT oder MRT, wegen geringer Tumorgröße oft schwierig, evtl. erst durch intraoperative Sonographie möglich.

Therapie. Im Anfall Glukoseinfusion. Heilung durch Tumorresektion. In nichtoperablen Fällen Drosselung der Insulinsekretion mit Diazoxid und Octreotid. Bei Metastasen Chemotherapie mit Streptozotocin und 5-Fluorouracil.

Extrapankreatische Tumoren

Vorkommen. Tumorinduzierte Hypoglykämien sind selten. Sie kommen hauptsächlich bei großen retroperitonealen Geschwülsten vor (Mesotheliomen, Fibrosarkomen Leiomyosarkomen), vereinzelt bei Leberkarzinomen, Lymphomen und Leukämien.

Pathogenese. Die Tumoren haben einen abnorm gesteigerten Glukoseverbrauch und exprimieren IGF-II (insuline-like growth factor), der die Glukoseutilisation steigert und Glykogenolyse und Gluconeogenese hemmt.

Klinik. Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Schwäche, manchmal Krampfanfälle.

Diagnostik. Tumornachweis, Hypoglykämie bei erniedrigten Werten von Insulin, C-Peptid und erhöhtem IGF-II im Serum.

Therapie. Entfernung oder Verkleinerung des Tumors. Häufige Mahlzeiten, bei Bedarf Glukoseinfusion.

Endokrine Dysfunktionen

Bei primärer oder sekundärer **Nebenniereninsuffizienz** ensteht ein **Cortisolmangel,** der eine Herabsetzung der Glykogenspeicherung und der Gluconeogenese verursacht. Zur manifesten Hypoglykämie kommt es jedoch selten, am ehesten bei Kindern, wenn gleichzeitig ein Mangel an Wachstumshormon besteht, das auch gegenregulatorisch wirkt.

Schwere Erkrankungen

Leberaffektionen: Bei plötzlicher diffuser Leberschädigung (toxische Hepatitis, fulminante Virushepatitis) kann die Glukoseproduktion der Leber so stark absinken, dass es zur Hypoglykämie kommt. Bei Hepatektomie (vor Transplantation) muss Glukose zugeführt werden, weil die Gluconeogenese der Nieren eine Hypoglykämie nicht verhindert.

Schwere Herzinsuffizienz: Eine seltene Komplikation mit nicht sicher geklärter Pathogenese. Als Kausalfaktoren kommen Leberstauung, Hypoxie und allgemeine Inanition in Betracht.

Niereninsuffizienz: Viele Patienten haben niedrige Blutzuckerwerte, jedoch sind Hypoglykämien selten. Wahrscheinlich besteht ein Substratmangel für die Gluconeogenese.

Schwere Sepsis: Anfangs sind Glukoseutilisation und Glukoseproduktion gesteigert. Im Verlauf kann es wahrscheinlich durch Hypoperfusion der Leber zur Hypoglykämie kommen.

Hypoglykämien im Kindesalter

Kongenitaler Hyperinsulinismus: Bedingt durch Mutationen am Sulfonylharnstoffrezeptor der β-Zellen, die stimulierend auf die Insulinsekretion wirken. Therapie medikamentös oder durch partielle Pankreatektomie.

Enzymdefekte des Kohlenhydratstoffwechsels: Glykogenspeicherkrankheit der Typen I, III und IV sowie Defekte der Glykogen-Synthase, Fructose-1,6-Biphosphatase, Galactose-1-Phosphat-Uridyltransferase. Gehemmt sind Glykogenolyse und Gluconeogenese.

Enzymdefekte der Fettsäureoxidation: Bewirken exzessiven Glukoseverbrauch.

Postprandiale Hypoglykämie

Definiert als symptomatischer Abfall des Blutzuckers unter 50 mg/dl in den ersten 3–4 Stunden nach der Nahrungsaufnahme. Meistens stehen die Symptome der adrenergen Stimulation im Vordergrund.

Alimentärer Hyperinsulinismus

Vorkommen. Nach Gastrektomie, Magenteilresektion oder Vagotomie mit Pyloroplastik.

Pathogenese. Infolge beschleunigter Magenentleerung kommt es zur abrupten Glukoseresorption mit reaktiver Hyperinsulinämie, die noch nicht abgeklungen ist, wenn die Glukoseresorption aufgehört hat. Der Blutzucker sinkt dadurch unter den Nüchternwert mit vorübergehenden Hypoglykämiesymptomen meist leichteren Grades. Abzugrenzen gegen das schon nach 1,5–2 Stunden auftretende Dumpingsyndrom.

Therapie. Kleine Mahlzeiten ohne leicht aufschließbare Kohlenhydrate.

Hereditäre Fructoseintoleranz

Vorkommen. Erstmanifestation bei Säuglingen nach dem Abstillen.

Pathogenese. Der Mangel an Fructose-1-Phosphat-Aldolase in Leber, Darm und Nieren führt zu einem postprandialen Stau von Fructose-1-Phosphat in diesen Organen. Die Folge ist eine sofortige Hemmung der Glykogenolyse und der Gluconeogenese in der Leber, wodurch die postprandiale Hyperinsulinämie den Blutzucker auf hypoglykämische Werte senkt. Zugleich treten gastrointestinale Symptome und tubuläre Störungen auf, die durch toxische Effekte des intrazellulär gespeicherten Fructose-1-Phosphats bedingt sind. Fructose muss deshalb gemieden werden.

Idiopathische reaktive Hypoglykämie

Es handelt sich um leichtere adrenerge Reaktionen 1–3 Stunden nach einer zuckerreichen Mahlzeit oder nach einem oralen Glukosetoleranztest mit Blutzuckerwerten unter 50 mg/dl. Als hypoglykämische Reaktionen sind sie anzusehen, wenn Nahrungszufuhr sofort zum Abklingen der Beschwerden führt. Die Ursache ist unklar. Blutzuckerwerte von 40–50 mg/dl kommen nach oraler Glukosebelastung auch ohne irgendwelche Symptome vor. Es genügt, den Patienten von stark gesüßten Speisen abzuraten.

5.3 Störungen des Fettstoffwechsels

Plasmalipide
- Freie Fettsäuren
- Cholesterin
- Triglyzeride
- Phospholipide
- Lipoproteine



Störungen des Fettstoffwechsels
- Primäre Hyperlipidämien
- Sekundäre Hyperlipidämien
- Familiäre Hypolipidämien

5.3.1 Plasmalipide

Freie Fettsäuren

Sie entstehen durch Hydrolyse von Triglyzeriden (hauptsächlich im Fettgewebe) und sind im Plasma an Albumin gebunden. Daraus werden sie am Ort ihrer Utilisation freigesetzt. Die Halbwertszeit beträgt 4–8 min.

Normalwerte im Nüchternplasma: 8–20 mg/dl.

Cholesterin

Das zirkulierende Cholesterin wird in vielen Geweben, zum größeren Teil in der Leber und in der Darmschleimhaut synthetisiert, zum kleineren Teil stammt es aus der Nahrung und dem Zellkatabolismus. Etwa 30% entfallen auf freies und 70% auf mit Fettsäuren verestertes Cholesterin.

Normalwerte des Gesamtcholesterins im Nüchternplasma: <200 mg/dl, Grenzwerte 200–239 mg/dl.

Triglyzeride

Ihre Synthese erfolgt in der Darmschleimhaut (aus resorbierten Fettsäuren) und in der Leber (aus Fettsäuren und aus Azetat).

Normalwerte im Nüchternplasma: <160 mg/dl.

Phospholipide

Bildungsorte der Plasmaphospholipide sind fast ausschließlich Leber und Darmschleimhaut. Sie bestehen aus Glycerin, von dessen drei Hydroxylgruppen zwei mit Fettsäuren verestert sind. Die Dritte ist mit Phosphorsäure verestert, an die Cholin, Serin oder Ethanolamin gebunden sind.

Normalwerte im Nüchternplasma: 150–250 mg/dl.

Lipoproteine

Mit Ausnahme der freien Fettsäuren ist alles Plasmafett Bestandteil wasserlöslicher hochmolekularer Fett-Eiweiß-Komplexe, die als Lipoproteine bezeichnet werden. Die kugelförmigen Lipoproteinpartikel haben einen Kern, der aus unpolaren Lipiden (Triglyzeriden und Cholesterinestern) zusammengesetzt ist. Ihn bedeckt eine Schicht aus polaren Lipiden (freiem Cholesterin und Phospholipiden) und Proteinen (den sog. Apoproteinen). Die Apoproteine tragen zur Löslichkeit der Lipoproteine bei und steuern ihren Transport und Stoffwechsel. Das spezifische Gewicht bzw. die Dichte der Lipoproteine nimmt mit dem Proteinanteil zu, mit dem Triglyzeridanteil ab. Zu unterscheiden sind 4 Hauptklassen der Lipoproteine, von denen jede durch Dichte, Partikelgröße, elektrophoretische Mobilität, Lipidzusammensetzung und Apoproteinmuster gekennzeichnet ist (◻ Abb. 5.6).

Chylomikronen

Es sind die größten Lipoproteine (Durchmesser >1000 Å) mit dem höchsten Triglyzeridanteil (85%) und der niedrigsten Dichte (<0,95 g/ml). Bei der Elektrophorese bleiben sie an der Auftragungsstelle liegen. Postprandial transportieren Chylomikronen die Hauptmenge des Nahrungsfettes in den Blutkreislauf. Ihre Synthese erfolgt in den Epithelzellen des Dünndarms aus resorbierten Fettsäuren und Monoglyzeriden, ergänzt durch Cholesterin und Phospholipide, die resorbiert oder neu gebildet werden. An ihrer Oberfläche werden sie mit den Apoproteinen B48, AI und AIV ausgestattet. Von den Epithelzellen in die Darmlymphe sezerniert, gelangen die Chylomikronen über den Ductus thoracicus in die Blutbahn, wo sie von den HDL Apo-E, Apo-CI, Apo-CII und Apo-CIII akquirieren. Der Abbau ist in ◻ Abb. 5.7. skizziert. Die Entfernung der Tryglyzeridkomponente obliegt hauptsächlich der Lipoproteinlipase (LPL), die von Adipozyten, Myozyten und Makrophagen synthetisiert wird und an Heparinrezeptoren (HSPG: Heparinsulfat-Proteoglykan) der Kapillarendothelien im Fett- und Muskelgewebe haftet. Die Lipolyse wird mit der durch Apo-CII-vermittelten Bindung der Chylomikronen an die LPL in Gang gesetzt. Die dabei anfallenden freien Fettsäuren gelangen in viele Gewebe, hauptsächlich jedoch in die Fettzellen zur Resynthese von Triglyzeriden. Durch die Einwirkung der LPL entstehen triglyzeridarme, mit Cholesterin angereicherte sog. Chylomikronen-Remnants, die von der Leber eliminiert werden. Mit ihrem Apoprotein E werden sie zuvor von HSPG-Rezeptoren an der Oberfläche der Hepatozyten gebunden und durch die Triglyzerid- und Phospholipid-spaltende hepatische Lipase noch weiter verkleinert. Vor der Phagozytose müssen sich die Remnants noch mit dem LDL-Rezeptor und dem LRP (LDL-Rezeptor-related Protein) an der Hepatozytenoberfläche verbinden.

Very-Low-Density-Lipoproteine (VLDL)

Bildungsort der VLDL sind die Leberzellen. Die Lipoproteine dieser Klasse haben einen Partikeldurchmesser von 300–700 Å und eine Dichte von <1,006 g/ml. Der Lipidanteil beträgt 85–90% (55% Triglyzeride, 20% Cholesterin, 15% Phospholipide). Die Apoproteine setzen sich aus B100, E, CI, CII und CIII zusammen. Die elekrophoretische Mobilität liegt im Prä-β- oder α_2-Bereich.

Die VLDL sind die Vehikel für den Transport endogenen Fetts. Als Substrate für die Triglyzeridsynthese in der Leber dienen postprandial die Kohlenhydratüberschüsse der Nahrung, umgewandelte glukoplastische Aminosäuren und die aus dem Fettgewebe stammenden freien Fettsäuren. Cholesterin synthetisieren die Hepatozyten aus Acetyl-CoA oder gewinnen es aus inkorporierten Lipoproteinen und Remnants. Für die Lipidation der Apoproteine mit Triglyzeriden, Cholesterinestern und Phospholipiden ist das mikrosomale Transferprotein (MTP) zuständig. Ein defektes MTP führt zur Abetalipoproteinämie.

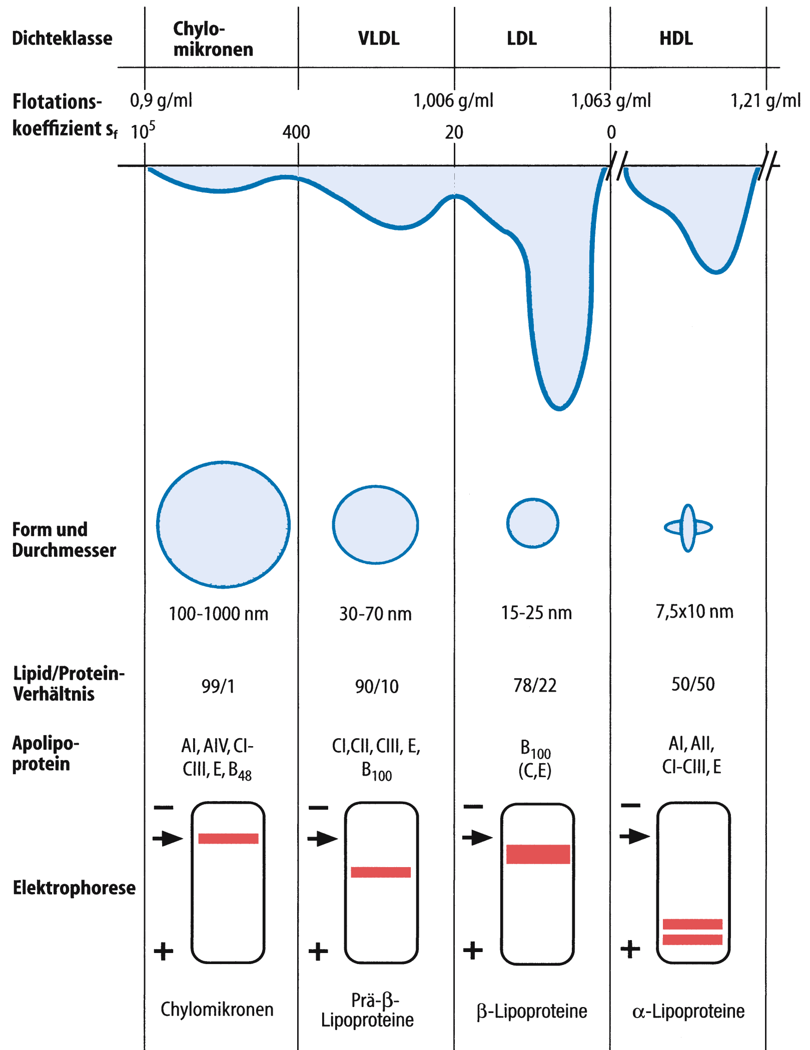


Abb. 5.6. Einteilung und Eigenschaften der Serumlipoproteine (aus Löffler, Petrides: Biochemie und Pathobiochemie. Springer, Heidelberg 2002)

Den zirkulierenden VLDL wird durch Lipoproteinlipase und hepatische Lipase über die Hälfte ihrer Triglyzeride entzogen. Die dabei freigesetzten Fettsäuren nehmen das Fettgewebe und zum kleineren Teil andere periphere Gewebe auf.

Intermediate-Density-Lipoproteine (IDL)

Bei ihnen handelt es sich um Zwischenprodukte des lipolytischen Abbaus der VLDL. Ihre Dichte beträgt 1,006–1,019 g/ml, der Triglyzeridgehalt 25% und der Cholesteringehalt 35%. Die Proteinkomponenten sind Apo-B100 und Apo-E. Im Elektropherogramm liegen sie im β-Bereich. Die IDL werden von der hepatischen Lipase weiter abgebaut oder über eine Bindung an den LDL-Rezeptor von den Leberzellen eliminiert. Die IDL werden häufig als VLDL-Remnants bezeichnet und als atherogen angesehen.

Low-Density-Lipoproteine (LDL)

Sie stellen das Endprodukt der VLDL-Lipolyse dar und transportieren die Hauptmenge des Plasmacholesterins. **Eigenschaften:** Durchmesser 200 Å, Dichte 1,019–1,063, in der Elektrophorese β-Mobilität. **Zusammensetzung:** Lipidanteil 75% (35% Cholesterinester, 10% freies Cholesterin, 20% Phospholipide, 10% Triglyzeride), Proteinanteil 25% (Apo-B100).

Etwa 75% der LDL werden von der Leber aufgenommen, wobei das Apo-B100 der LDL-Partikel an die LDL-Rezeptoren der Hepatozyten andockt. Die Leber verwendet das LDL-Cholesterin zur Synthese von VLDL, Gallensäuren und Membranstrukturen. Zirkulierendes LDL versorgt auch Ovarien, Testes und Nebennierenrinden mit Cholesterin, das dort vor allem zur Synthese der Steroidhormone benötigt wird. Erhöhte LDL-Konzentrationen sind ein wichtiger Kausalfaktor in der Atherogenese.

5

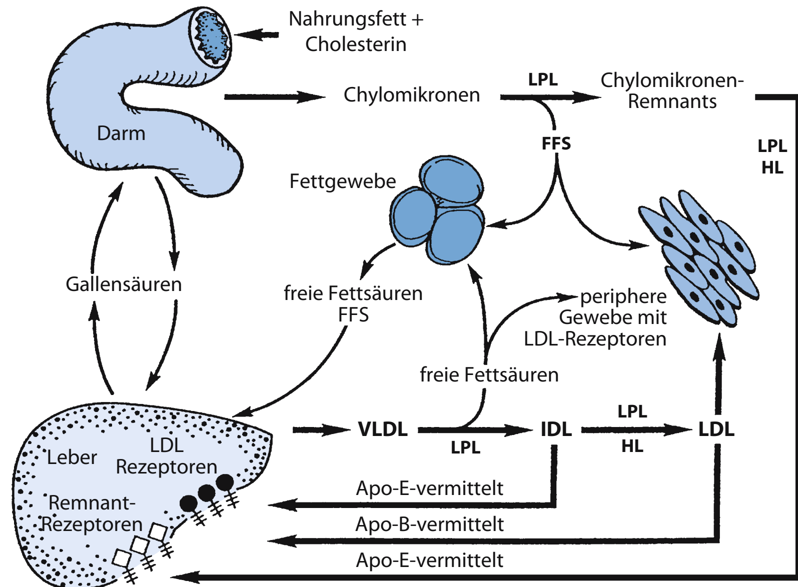


Abb. 5.7. Abbau der Chylomikronen aus der Darmwand und der VLDL aus der Leber (nach Williams 2003). LPL = Lipoproteinlipase, FFS = freie Fettsäuren. VLDL = very low density lipoproteins, IDL = intermediate density lipoproteins, LDL = low density lipoproteins, HL = hepatic lipase

High-Density-Lipoproteine (HDL)

Die HDL-Partikel sind klein (Durchmesser 70–120 Å), haben eine Dichte von 1063–1,21 g/ml und folgende **Zusammensetzung:** 50% Protein, 25% Phospholipide, 15% Cholesterinester, 5% freies Cholesterin, 5% Triglyzeride und die Apoproteine AI (65%), AII (25%) und kleinere Mengen von Apo-CI, CII, CIII und Apo-E. Die elektrophoretische Mobilität liegt im α-Bereich. In der HDL-Fraktion sind 3 Subklassen zu unterscheiden:

- **HDL_1:** kleinste Klasse mit reichlich Apo-E und etwas Apo-AI und Apo-AII ohne Apo-E
- **HDL_2:** eine der beiden HDL-Hauptklassen mit einer Dichte von 1,063–1,15 g/ml und den Apoproteinen AI, CI, CII und CIII, ohne Apo-E
- **HDL_3:** die andere Hauptklasse mit einer Dichte von 1,125–1,21 g/ml und den Apolipoproteinen AI, AII, CI, CII, CIII und Apo-E.

Die HDL sind dazu bestimmt, den Körperzellen von ihrer Oberfläche überschüssiges Cholesterin zu entziehen und direkt oder indirekt über die Leber zu eliminieren (reverse cholesterol transport). In dieser Funktion haben sie einen antiatherogenen Effekt.

Die HDL durchlaufen im Blut eine Entwicklung, die bei kleinen Scheiben aus Apo-AI-Phospholipid beginnt (Abb. 5.8). Diese sog. Prä-HDL werden von Leber und Darm gebildet. Zum Teil stammen sie aus Oberflächenmaterial von Chylomikronen und VLDL, das bei der Lipolyse anfällt. Die Prä-HDL nehmen freies Cholesterin von anderen Lipoproteinen und den Zellmembranen der peripheren Gewebe auf. Der Cholesterintransfer aus den Körperzellen und Makrophagen erfolgt hauptsächlich durch ein ATP-bindendes Kassettenprotein (ABCA1). Die Aufnahmekapazität der Prä-HDL für Cholesterin wird dadurch gesteigert, dass sie freies Cholesterin mit Fettsäuren aus Phospholipden verestern. Für diese Reaktion sind sie mit dem Enzym Lecithin-Cholesterin Acyltransferase (LCAT) ausgestattet. Die hydrophoben Cholesterinester werden ins Innere der Scheiben verlagert, die dadurch in kugelförmige HDL_3 übergehen.

Durch fortlaufende Akquisition von Cholesterin und dessen Veresterung entstehen aus den kleinen HDL_3-Partikeln die deutlich größeren HDL_2-Partikel. Zum größeren Teil übertragen diese mit Hilfe des Cholesterinester-Transferproteins (CETP) Estercholesterin im Austausch gegen Triglyzeride auf triglyzeridreiche Lipoproteine (VLDL, IDL und Remnants), die das Cholesterin über die Leber eliminieren (Abb. 5.9). Den HDL_2-Partikeln werden die übernommenen Triglyzride und Phospholipide sodann von der hepatischen Lipase entzogen. Dabei gehen sie wieder in HDL_3-Partikel mit Affinität für freies Cholesterin über. Der kleinere Teil des HDL_2 wird zu HDL_1, indem er weiter Cholesterin aufnimmt, dazu hat es als einzige HDL-Fraktion Apo-E. Mit dem Apo-E kann HDL_1 an alle Zellen binden, die den LDL-Rezeptor tragen und sie mit Cholesterin versorgen (z.B. zur Steroidsynthese). Es kann auch von den Leberzellen durch Phagozytose aufgenommen werden. Zu den Funktionen des HDL_1 gehört auch der Transfer von Apo-E auf Chylomikronen.

HDL_1 entsteht auch aus einem als γLp-E bezeichneten Vorläuferpartikel, der in der Elektrophorese γ-Mobilität aufweist, hohe Affinität zu freiem Cholesterin und das Enzym LCAT besitzt.

Lipoprotein (a)

Lp(a) hat die Zusammensetzung eines Low-density-Lipoproteins mit der Besonderheit, dass Apoprotein B100 über eine Disulfid-

Abb. 5.8. Ursprung der High-Density-Lipoproteine (HDL) aus Leber, Darm und Oberflächenmaterial von Chylomikronen und Very-Low-Density-Lipoproteinen (VLDL) (nach Williams 2003). AI = Apo-I, FC = freies Cholesterin, LCAT = Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase, PL = Phospholipide, Tg = Triglyceride

Abb. 5.9. Cholesterintransport aus den Geweben zur Leber durch HDL (nach Williams 2003). CET = Cholesterinestertransportprotein, FC = freies Cholesterin, LCAT = Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase, PL = Phospholipide, Tg = Triglyceride

brücke mit einem als Apo-(a) bezeichneten Glykoprotein verknüpft ist. Die elektrophoretische Mobilität liegt im Prä-β-Bereich. Die Konzentration von Lp(a) ist genetisch determiniert und variiert von <1–>100 mg/dl. Apo(a) zeigt eine hohe Sequenzhomologie mit Plasminogen, ist aber nicht katalytisch aktiv. Es existiert kein Lipoproteinmuster, das auf erhöhte Plasmakonzentrationen von Lp(a) schließen lässt. Eine große prospektive Studie an älteren gesunden Personen ergab, dass nur bei Männern (65 Jahre oder älter) mit zunehmenden Lp(a)-Werten das Risiko für arteriosklerotische Gefäßerkrankungen ansteigt, im Maximum auf das Zwei- bis Dreifache. Die physiologische Funktion von Lp(a) ist unbekannt. Bezüglich der atherogenen Wirkung gibt es verschiedene Hypothesen. Gedacht wird an eine kompetitive Hemmung der Plaminogenaktivierung und damit der endogenen Fibrinolyse. Auch eine Endothelschädigung und eine Monozytenaktivierung werden erwogen.

5.3.2 Primäre Hyperlipidämien

Familiäre Hypercholesterinämie (Lipoproteinmuster Typ IIa nach Fredrickson)

Definition. Der Erbgang des Gendefektes ist autosomal-rezessiv. Die zahlreichen unterschiedlichen Mutationen betreffen den LDL-Rezeptor, der:
- entweder nicht produziert wird
- nicht an die Zelloberfläche gelangt
- LDL nicht oder ungenügend bindet
- oder das LDL nach der Bindung nicht internalisiert.

Häufigkeit. Die Genfrequenz beträgt in Westeuropa und Nordamerika 1:500.

Pathogenese. Der Mangel an LDL-Rezeptoren beeinträchtigt die Clearance der Lipoproteine mit den Liganden Apo-B100 und

Apo-E für den LDL-Rezeptor. Bei Heterozygoten steigt das Plasmacholesterin auf das 2–3fache, bei Homozygoten auf das 6-fache. In den Geweben wird LDL, wahrscheinlich nach oxidativer Modifikation, von den Makrophagen gespeichert, die es mit ihrem unspezifischen Scavenger-(Abfall-)Rezeptor aufnehmen. Diese Speicherzellen sammeln sich in der Arterienwand, in Sehnen und in der Haut an.

Diagnostik. Sie erfolgt klinisch anhand der hochgradigen Hypercholesterinämie 275–500 mg/dl) bei normalen Triglyzeriden, der Xanthome (Abb. 5.10) und der positiven Familienanamnese (mit Fällen eines frühen Herzinfarktes und anderer atherosklerotischen Komplikationen). Betroffene Kinder haben bis zum 16. Lebensjahr doppelt so hohe Cholesterinwerte wie altersgleiche Gesunde. In der Lipid-Elektrophorese ist die β-Fraktion vermehrt.

Komplikationen. Homozygote erkranken vor dem 30. Lebensjahr an koronarer Herzkrankheit, Heterozygote vor dem 50. Lebensjahr. Die Hälfte der Heterozygoten stirbt vor dem 60. Lebensjahr am Herzinfarkt.

Familiärer Defekt des Apoproteins B100 (Lipoproteinmuster Typ IIa)

Definition. Der Erbgang des Gendefektes ist autosomal-dominant. Es liegt eine einzelne Punktmutation am Apo-B100-Gen vor. Nur das mutierte Allel kodiert für ein abnormes Apo-B100.

Häufigkeit. Prävalenz in der weißen Bevölkerung 1:100 bis 1:750.

Pathogenese. LDL-Partikel mit mutiertem B100 binden an den LDL-Rezeptor nur mit 4–9% der normalen Aktivität. Vom nicht mutierten Allel werden LDL-Partikel mit intakten B100 gebildet, die mit dem LDL-Rezeptor normal reagieren. Per saldo ist die Clearance von LDL um 50% reduziert. Im Plasma überwiegt das abnorme LDL, weil es länger zirkuliert als das normale. Es kommt zur einer selektiven Erhöhung des LDL-Cholesterins, die bei Heterozygoten und Homozygoten etwas niedriger ausfällt als bei der familiären Hypercholesterinämie, weil die Elimination von Remnants über Apo-E nicht gestört ist.



Abb. 5.10. Xanthome an den Fingerstrecksehnen bei familiärer Hypercholesterinämie (aus N. Zöllner: Innere Medizin. Springer, Heidelberg 1991)

Diagnostik. Positive Familienanamnese. Hohes LDL-Cholesterin mit β-Bande im Lipidelektropherogramm, normale Triglyzeride. Xanthome wie bei der familiären Hypercholesterinämie. Klinisch und laborchemisch sind beide Formen nicht zu unterscheiden, sondern nur durch eine DNA-Analyse, die auf den Nachweis oder Ausschluss der bekannten Punktmutation des B100-Gens zu richten ist.

Komplikationen. Wie bei der familiären Hypercholesterinämie.

Polygene Hypercholesterinämie (Lipoproteinmuster Typ IIa)

Es handelt sich um die häufigste Form der selektiven Hypercholesterinämie mit moderat erhöhtem Plasmacholesterin (240–350 mg/dl) ohne Xanthome. Sie kommt familiär gehäuft vor und ist mit dem Allel Apo-E4 assoziiert. Es wird ein polygener Ursprung angenommen. Die Pathogenese ist im Einzelnen nicht geklärt. Die Betroffenen sind zur koronaren Herzkrankheit disponiert.

Familiäre Hypertriglyzeridämie (Lipoproteinmuster Typ IV)

Definition. Der Erbgang des Gendefektes ist autosomal-dominant. Das defekte Gen ist bisher nicht identifiziert.

Häufigkeit. Prävalenz 1:300.

Pathogenese. Es liegt eine isolierte Vermehrung besonders großer VLDL vor, die auf eine Überproduktion zurückgeführt wird. Die Produktion von Apo-B ist normal, die HDL-Konzentration im Plasma oft niedrig. Gewöhnlich bleibt die Triglyzeridvermehrung bis zum Erwachsenenalter unbemerkt. Sie wird durch Alkohol, Östrogene und Hypothyreose verstärkt.

Diagnostik. Plasmatriglyzeride 200–500 mg/dl bei normalem Gesamtcholesterin. Elektrophoretische Mobilität im Prä-β-Bereich. Positive Familienanamnese. Bei Extremwerten (TG >1000 mg/dl) kommen eruptive Xanthome und Pankreatitis vor.

Komplikationen. Moderate Erhöhung des Infarktrisikos.

Familiärer Lipoprotein-Lipase-Mangel (Lipoproteinmuster Typ I, V)

Definition. Der Erbgang des Gendefektes ist autosomal-rezessiv. Am LPL-Gen kommt eine Vielzahl von Mis-sense-Mutationen vor mit stark reduzierter oder fehlender LPL-Aktivität. Heterozy-

gote sind teils normolipämisch, teils haben sie erhöhte Triglyzeride durch Vermehrung von VLDL und IDL bei niedrigen HDL.

Häufigkeit. Prävalenz der Homozygoten 1:1 Million, der Heterozygoten 1:500.

Pathogenese. Blockiert ist die Clearance der triglyzeridreichen Lipoproteine (Chylomikronen, VLDL).

Diagnostik. Nach 24-stündigem Fasten milchiges Plasma durch Hyperchylomikronämie, die nach fetthaltigen Mahlzeiten verstärkt ist. Triglyzeride im Plasma 1000–4000 mg/dl. Im Lipid-Elektropherogramm liegen die Chylomikronen an der Auftragungsstelle. Nach Injektion von Heparin, das die LPL von den Kapillaren ablöst, ist im Plasma keine oder eine extrem schwache LPL-Aktivität nachzuweisen. Klinische Manifestation meistens schon im Kindesalter mit Leibkoliken durch Pankreatitis. Dabei können Amylase und Lipase im Plasma und Urin durch Interferenz mit den Chylomikronen normal sein. Die Phagozytose der Chylomikronen durch Makrophagen lässt eine Hepatosplenomegalie sowie eruptive Xanthome entstehen, hauptsächlich an den Streckseiten der Extremitäten und im Gesäßbereich. Bei extremen Triglyzeridkonzentrationen wird eine Lipemia retinalis beobachtet. Die Xanthome sind potenziell reversibel.

Komplikationen. Durch rezidivierende Pankreatitiden sekundäre Pankreasinsuffizienz. Keine Disposition zu vorzeitiger Atherosklerose. Berichtet wird über neuropsychiatrische Störungen (Demenz, Depressionen, Gedächtnisverlust).

Familiärer Apo-CII-Mangel (Lipoproteinmuster Typ I, V)

Definition. Der Erbgang des Gendefektes ist autosomal-rezessiv. Es kommen unterschiedliche Mutationen vor.

Häufigkeit. Extrem selten. Bisher nur bei 14 Sippen beobachtet.

Pathogenese. Apo-CII ist der Cofaktor der Lipoproteinlipase und wird den Chylomikronen durch HDL übertragen. Der Apo-CII-Defekt wirkt sich ähnlich aus wie ein LPL-Mangel, bedingt aber eine später einsetzende und weniger schwere Hypertriglyzeridämie. Heterozygote haben keine Hyperlipämie.

Diagnostik. Im Nüchternplasma Hypertriglyzeridämie (>1000 mg/dl) mit Chylomikronen und erhöhter VLDL-Konzentration. Die LPL-Aktivität im Postheparinplasma ist stark herabgesetzt. Der Mangel an Apo-CII lässt sich mit der Gelelektrophorese nachweisen. Erfasst werden die Patienten zwischen dem 13. und 60. Lebensjahr mit den gleichen Manifestationen wie bei LPL-Mangel: Pankreatitiden, Hepatosplenomegalie, eruptiven Xanthomen und Lipemia retinalis.

Komplikationen. Pankreasinsuffizienz. Es besteht kein erhöhtes Atheroskleroserisiko.

Familiäre kombinierte Hyperlipidämie (Lipoproteinmuster Typ IIb)

Definition. Der Erbgang des Gendefektes ist autosomal-dominant. Der genetische Defekt ist nicht identifiziert. Wegen der Heterogenität des Phänotyps wird vermutet, dass mehrere Gene beteiligt sind, ein oder zwei Gene mit der Hauptrolle und andere Gene mit modifizierender Funktion.

Häufigkeit. Prävalenz 1:250.

Pathogenese. Die charakteristischen Merkmale sind die moderate Erhöhung von Cholesterin (250–500 mg/dl) und Triglyzeriden (250–750 mg/dl), verbunden mit gehäuftem Auftreten der koronaren Herzkrankheit in den betroffenen Familien. Die pathogenetischen Mechanismen sind nicht bekannt. Es kommen Fälle mit gesteigerter hepatischer Produktion von Apo-B, aber noch normalem Gesamtcholesterin vor. Kleine dichte LDL werden beim »metabolischen Syndrom« beobachtet (▶ oben). Infarktpatienten unter 60 Jahren haben zu 11,3% eine familiäre kombinierte Hyperlipidämie.

Diagnostik. Positive Familienanamnese. Im Lipidelektropherogramm unterschiedliche Muster:
- Typ IIa: verstärkte β-Bande durch LDL
- Typ IIb: Verstärkung der Prä-β-Bande durch VLDL und der β-Bande durch LDL
- Typ IV: verstärkte Prä-β-Bande durch VLDL.

Häufig sind verminderte HDL, Fettsucht, Insulinresistenz und Hyperurikämie anzutreffen. Xanthome fehlen.

Komplikationen. Früher Herzinfarkt, auch ohne sonstige Risikofaktoren.

Familiäre Dysbetalipoproteinämie (Lipoproteinmuster Typ III)

Definition. Der Erbgang des Gendefektes ist meistens autosomal-rezessiv. Es liegt eine Mutation des Apo-E-Gens zum Apo-E2 vor. Zur Expression des Phänotyps ist ein sekundärer exazerbierender Faktor (genetisch oder exogen) erforderlich. Seltene Apo-E-Mutationen werden dominant vererbt und benötigen zur Manifestation keine zusätzlichen Faktoren.

Häufigkeit. Prävalenz 0,01–0,04/100.000.

Pathogenese. Mutationen am Apo-E beeinträchtigen seine Bindung an den LDL-Rezeptor und an das LDL-Rezeptor-related-Protein (LRP). Beide Rezeptoren wirken an der Oberfläche der Hepatozyten bei der Elimination der cholesterinreichen Remnants aus Chylomikronen und VLDL zusammen. Durch den Apo-E-Defekt bleiben folglich die Remnants im Plasma zurück. Bei Homozygotie für die Apo-E2-Isoform ist nur die Apo-E-Bindung an den LDL-Rezeptor unterbunden. In diesem Fall mani-

festiert sich die Typ-III-Hyperlipoproteinämie erst bei sekundärer Überproduktion von VLDL (Fettsucht, Diabetes mellitus, Hypothyreose, hoher Alkoholkonsum). Bei seinen seltenen dominant vererbten Mutationen ist die Bindung des Apo-E sowohl an den LDL-Rezeptor als auch an das LRP gestört. Bei dieser Variante manifestiert sich die Typ-III-Hyperlipoproteinämie schon in einem früher Alter. Es kommt zur Cholesterinspeicherung in Makrophagen und Geweben.

Diagnostik. Die Erkrankung manifestiert sich bei Männern mittleren Alters, bei Frauen erst nach der Menopause. Man findet eine Hypertriglyzeridämie (300–400 mg) und erhöhtes Gesamtcholesterin (300–400 mg/dl) bei normalem VLDL-Cholesterin und stets herabgesetztem HDL- und LDL-Cholesterin. Die Remnants produzieren in der Lipidelektrophorese eine charakteristische breite β-Bande. Pathognomonisch sind palmare und plantare Xanthome und der typische Befund der Lipidelektrophorese. Manchmal treten Sehnenxanthome und Xanthelasmen auf. Vorzeitige periphere Gefäßkrankheiten und koronare Herzkrankheit sind häufig.

Komplikationen. Die cholesterinreichen Remnants führen bei Männern zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr häufig zum Herzinfarkt. Auch eine periphere arterielle Verschlusskrankheit manifestiert sich oft.

Therapie. In erster Linie sind die begleitenden metabolischen Störungen zu behandeln (► oben). Oft gelingt dadurch eine Beseitigung der Hyperlipidämie. Darüber hinaus können die bekannten lipidsenkenden Pharmaka gegeben werden.

Familiäre Hyperalphalipoproteinämie (CETP-Mangel)

Definition. Der Erbgang des Gendefektes ist autosomal-rezessiv. Der genetische Defekt betrifft das Cholesterinester-Transferprotein, das für den Transport der Cholesterinester von den HDL2 auf VLDL und IDL zuständig ist (s. oben).

Häufigkeit. Allgemein selten, relativ häufig in der japanischen Bevölkerung.

Pathogenese. Da die HDL-Lipoproteine das gespeicherte Estercholesterin nicht übertragen können, steigt das HDL-Cholesterin deutlich an, bei Homozygoten auf >100 mg/dl. Es wird auch weniger atherogenes LDL gebildet.

Diagnostik. Erhöhtes HDL-Cholesterin bei sonst normalem Lipidmuster. Die molekulare Diagnose erfordert eine Bestimmung der CETP-Aktivität in vitro und die Identifizierung der DNA-Mutation.

Komplikationen. Keine. Das Risiko für eine koronare Herzkrankheit ist herabgesetzt.

5.3.3 Sekundäre Hyperlipidämien

Sie können bei verschiedenen Krankheitszuständen sowie bei einer Östrogentherapie und beim Alkoholkonsum auftreten.

Diabetes mellitus

Typ 1:

- Hypertriglyzeridämie durch Anstieg der VLDL, da der Insulinmangel die Aktivität der Lipoproteinlipase herabsetzt.
- Hypercholesterinämie durch Anstieg der LDL, die bei Insulinmangel von den LDL-Rezeptoren verzögert eliminiert werden.
- Diabetische Lipidämie mit exzessiver Hypertriglyzeridämie durch Retention von Chylomikronen im Plasma. Ursache ist ein totaler LPL-Ausfall, evtl. durch eine zusätzlich vorhandene Apo-E-Mutation (s. oben).

Typ 2:

- Hypertriglyzeridämie durch vermehrte VLDL-Produktion der Leber. Ursache ist die Insulinresistenz, die zur Steigerung der Lipolyse im Fettgewebe mit erhöhtem Fettsäureangebot an die Leber führt. Zugleich kann später Insulinmangel die LPL-Aktivität vermindern.
- Dyslipidämie durch Bildung atherogener kleiner und dichter LDL, die dadurch entstehen, dass den LDL von den VLDL Estercholesterin entzogen wird. LDL und VLDL-Remnants können auch vermehrt sein. Das HDL-Cholesterin ist oft niedrig.

Fettsucht

- Hyprtriglyzeridämie durch Vermehrung der VLDL: Ursache ist die sekundäre Insulinresistenz, die zur gesteigerten Lipolyse und zur vermehrten Fettsäurezufuhr in die Leber führt.
- Gleichzeitig ist die Bildung kleiner LDL gesteigert, während HDL2 abnimmt.
- Oft ist das LDL-Cholesterin erhöht. Es gibt aber Übergewichtige mit ganz normalen Lipidwerten.

Hypothyreose

- Erhöhtes LDL-Cholesterin (250–600 mg/dl) infolge herabgesetzter LDL-Clearance. Ursache ist eine verminderte Expression von LDL-Rezeptoren an den Leberzellen.
- Hypertriglyzeridämie aufgrund reduzierter LPL-Aktivität.

Östrogentherapie

- Hypertriglyzeridämie durch gesteigerte VLDL-Produktion der Leber. Die Aktivität der LPL ist normal.
- Erniedrigtes LDL-Cholesterin infolge erhöhter LDL-Clearance, die auf vermehrter Expression von LDL-Rezeptoren beruht.
- Herabsetzung des HDL-Cholesterins durch niedrige Konzentrationen der HDL2-Fraktion. Durch Kombination mit

Progesteron werden das Absinken des LDL-Cholesterins und der Anstieg des HDL-Cholesterins aufgehoben.

Alkoholkonsum

Hypertriglyzeridämie durch gesteigerte VLDL-Produktion. Ursache ist die Hemmung der Fettsäureoxidation in der Leber durch regelmäßigen Konsum großer Alkoholmengen. Der Anfall nicht umgesetzter Fettsäuren bewirkt eine Steigerung der VLDL-Produktion. Bei gleichzeitiger Typ-III-Hyperlipoproteinämie nimmt die Produktion der VLDL-Remnants stark zu und damit auch das Gesamtcholesterin.

Ungeklärt ist ein Anstieg des HDL-Cholesterins schon bei mäßigem Alkoholkonsum mit protektivem Effekt gegen die koronare Herzkrankheit.

Nephrotisches Syndrom

- Hypercholesterinämie (Typ IIa) mit erhöhtem LDL-Cholesterin.
- Eine Hypertriglyzeridämie durch Zunahme der VLDL (Typ IV) kann ebenfalls vorherrschen, meistens bei herabgesetzter Kreatinin-Clearance.
- Das HDL-Cholesterin ist oft vermindert. Die Konstellation erhöht das Infarktrisiko.

Die Pathogenese der Lipidstoffwechselstörung ist ungeklärt. Man vermutet eine Überproduktion von VLDL und LDL.

5.3.4 Therapie der Hyperlipidämien

Diätbehandlung

Der tägliche Kalorienbedarf sollte zu 50% durch Kohlenhydrate mit viel Ballaststoffen, 20% durch Eiweiß und durch nicht mehr als 30% Fett gedeckt werden. Gesättigte Fette sollten <10%, einfach ungesättigte Fette 10–15% und mehrfach ungesättigte Fette bis zu 10% der Tageskalorien ausmachen. Die Cholesterinzufuhr ist auf 250 mg/Tag zu begrenzen. Zur sekundären Prophylaxe nach Herzinfarkt sind gesättigte Fette auf <7% und Cholesterin auf <200 mg/Tag zu reduzieren. Durch kontrollierte Reduzierung des Fettanteils von 43 auf 25% konnte das LDL-Cholesterin um 23% gesenkt werden. Fischöle mit hohem Gehalt an mehrfach ungesättigten Fettsäuren senken den Triglyzeridspiegel, erhöhen aber das LDL-Cholesterin. Bei der Härtung ungesättigter Fettsäuren zu Margarinen können cis- und trans-Fettsäuren entstehen. Letztere erhöhen das Cholesterin wie gesättigte Fette.

Alkoholkarenz

Im Einzelfall ist die kausale Bedeutung des Alkoholkonsums für eine nachgewiesene Hyperlipidämie schwierig zu beurteilen. Der Verordnung von Medikamenten sollte deshalb eine 14-tägige totale Alkoholkarenz vorgeschaltet werden. Man erlebt dann oft ein erstaunliches Absinken erhöhter Triglyzerid- und Cholesterinkonzentrationen.

Gewichtskontrolle

Der Abbau von Übergewicht durch Kalorienbeschränkung und Steigerung der körperlichen Aktivität führt bei den meisten Hyperlipidämien zu einem deutlichen Absinken des LDL-Cholesterins und einem Anstieg des HDL-Cholesterins.

Cholesterinsenkende Pharmaka

Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase (Statine)

Das Enzym hat eine Schlüsselstellung in der Biosynthese des Cholesterins indem es die Reduktion von β-Hydroxy-β-methylglutaryl-CoA zu Mevalonat katalysiert.

Wirkungsmechanismus: Inhibitoren des Enzyms bewirken mit der Hemmung der Cholesterinsynthese in der Leber, dass die Hepatozyten vermehrt LDL-Rezeptoren bilden, um sich LDL-Cholesterin zuzuführen. Auf diese Weise kommt es zu einem Absinken des LDL-Cholesterins um 20–55%. Ein erhöhter Triglyzeridspiegel (>250 mg/dl) geht um weniger als 25% zurück, während das HDL-Cholesterin um 5–10% ansteigt. Weitere den Statinen zugeschriebene Effekte: Verbeserung der Endothelfunktion, Entzündungshemmung, Stabilisierung atherosklerotischer Plaques, Hemmung der Lipoproteinoxidation.

Substanzen: Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Atorvastatin.

Anwendung: Die Statine werden abends in einer Initialdosis von 10–20 mg verabreicht. Sie sind gegenwärtig die bevorzugten Mittel gegen erhöhtes LDL-Cholesterin.

Nebenwirkungen: In <1% der Fälle treten Myositiden mit Anstieg der CK auf, die zu Myoglobinurie und Nierenversagen führen können. Die CK ist deshalb zu überwachen. Häufiger und sehr bedrohlich werden Myositiden bzw. Muskelnekrosen bei Kombination der Statine mit Fibraten, die streng kontraindiziert sind. In 2–3% der Fälle steigen die Transaminasen auf das 3-fache. Weitere Unverträglichkeitserscheinungen: Kopfschmerzen, Übelkeit, abdominale Beschwerden.

Hemmung der intestinalen Cholesterinresorption

Auf selektive Weise gelingt das mit dem kürzlich eingeführten Ezetimib. Die Resorptionshemmung erstreckt sich nicht nur auf das Nahrungscholesterin, sondern auch auf das mit der Galle in den Darm ausgeschiedene. Es kommt zu einer sehr deutlichen Abnahme erhöhter LDL-Cholesterinwerte.

Anwendung:

- In Fällen von Statinunverträglichkeit.
- In Kombination mit Statinen, wenn diese ungenügend wirken (Inegy®).

Nebenwirkungen: Bei der üblichen Einmaldosis von 10 mg zu einem beliebigen Zeitpunkt unabhängig von den Mahlzeiten manchmal Leibbeschwerden und Diarrhöen.

Gallensäurebindende Mittel

Es handelt sich um Ionenaustauscher (Colestyramin, Colestipol), die eine Rückresorption der mit der Galle ausgeschiedenen Gallensäuren hemmen. Da die Gallensäuren in der Leber aus Cholesterin gebildet werden, wird der Cholesterinpool der Leber verkleinert. Die Cholesterinsynthese geht zurück und sehr deutlich auch das LDL-Cholesterin im Plasma. Unvermeidlich ist dabei die Entstehung einer Steatorrhö mit Resorptionsstörung der fettlöslichen Mittel. Nach Einführung der Statine werden die Gallensäurebinder bei Hypercholesterinämien kaum noch eingesetzt.

Nikotinamid (Niacin)

Das B-Vitamin senkt Plasmatriglyzeride und LDL-Cholesterin. Als einziges Mittel erhöht es HDL und vermindert Lp(a).

Wirkungsmechanismus: Nicht eindeutig geklärt. Diskutiert wird eine Herabsetzung der VLDL-Produktion der Leber.

Anwendung: Nützlich bei diabetischer Dyslipämie. Initialdosis 2 × 100 mg/Tag, wöchentlich steigern bis zu einer Tagesdosis von 1,5–2 g. Besser verträglich sind Präparate mit zeitlich verzögerter Wirkstofffreisetzung (Niasan®).

Nebenwirkungen: Störendes Flushing (mit ASS zu dämpfen), Transaminasenanstieg (vorübergehend), Hyperurikämie, gastroösophagealer Reflux, Magenbeschwerden. Kontraindiziert bei Magenulkus.

HELP-LDL-Apherese

Methode zur extrakorporalen Elimination von LDL, indiziert bei therapierefraktärer homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (Typ IIa). HELP bedeutet heparininduzierte extrakorporale LDL-Cholesterinpräzipitation.

Prinzip: Abfiltriertem Plasma wird eine Heparinlösung zugesetzt, die LDL, Lp(a) und Fibrinogen ausfällt. Nach Entfernung des Präzipitats wird das Plasma mit den Blutzellen zurückinfundiert. Bei einem Therapiezyklus sinkt das Plasmacholesterin um 65–70%.

Triglyzeride senkende Pharmaka

Fibrate

Die Derivate Bezafibrat, Fenofibrat und Gemfibrozil senken die Plasmatriglyzeride um 40% und steigern das HDL-Cholesterin um 10%.

Wirkungsmechanismus: Steigerung der Fettsäureoxidation und der LPL-Synthese. Drosselung der Synthese von Apo-CIII, das die LPL hemmt. Die VLDL-Produktion wird gehemmt bei gleichzeitiger Steigerung des Katabolismus der triglyzeridreichen Lipoproteine. Die Synthese von Apo-AI und AII nimmt zu, damit auch die HDL-Produktion. Der Einfluss auf die LDL ist gering. Das LDL-Cholesterin kann ansteigen.

Anwendung: Mittel der Wahl bei Hyperlipoproteinämie Typ III und IV, günstig auch bei Chylomikronämie zur Pankreatitisprophylaxe. Prospektive Studien zur Primär- und Sekundärprävention des Herzinfarktes ergaben eine Reduktion tödlicher und nichttödlicher Infarkte ohne Änderung der gesamten Mortalitätsrate. Dosierungen: Fenofibrat (1×200–250 mg), Bezafibrat (3×200 mg), Gemfibrozil (1×900 oder 2×600 mg).

! Nicht mit Statinen zu kombinieren.

Nebenwirkungen: Myalgien und Myopathien mit CK-Anstieg (in Kombination mit Statinen Rhabdomyolysen), gastrointestinale Störungen, Herzrhythmusstörungen, Hautallergien, Transaminasenanstieg, manchmal Cholelithiasis.

5.3.5 Familiäre Hypolipidämien

Familiäre Hypobetalipoproteinämie

Definition. Der Erbgang des Gendefektes ist autosomal-dominant. Der genetische Defekt betrifft die Apo-B-Gene, von denen über 30 verschiedene Mutationen bekannt sind.

Häufigkeit. Prävalenz der Heterozygoten 1:500, der Homozygoten 1:1 Million.

Pathogenese. Die Mutation führt zu funktionslosen gekappten Molekülen der Apoproteine B48 und B100, die bei Heterozygoten wahrscheinlich kompetitiv hemmend auf die Apo-B-Synthese wirken. Mit der Apo-B-Synthese ist die Produktion von Chylomikronen und VLDL reduziert. Bei Homozygoten kommt es zu Malabsorption von Fett und fettlöslichen Vitaminen.

Diagnostik. Das Gesamtcholesterin ist bei Heterozygoten auf <100 mg/dl gesenkt, bei Homozygoten auf <50 mg/dl. Auch die Plasmatriglyzeride sind vermindert. Das HDL-Cholesterin ist dagegen normal oder leicht erhöht. Die Diagnose ist mittels spezieller Gelelektrophorese oder DNA-Analyse zu sichern.

Differenzialdiagnosen. Erworbene Hypocholesterinämien mit Plasmakonzentrationen ≤100 mg/dl kommen bei folgenden Krankheiten vor: Myelofibrose mit Milzschwellung, Lipidspeicherkrankheiten, akute und chronische myeloische Leukämien, unkontrollierte Aids, Hyperthyreose und Alkoholismus mit Unterernährung. Als Ursache wird ein gesteigerter Katabolismus der β-Lipoproteine angenommen.

Komplikationen. Heterozygote sind asymptomatisch. Bei Homozygoten manifestiert sich schon im Kindesalter eine Malabsorption mit Fettspeicherung im Dünndarmepithel. Hinzu kommen Auswirkungen des Vitamin-E-Mangels (Retinitis pigmentosa, Akanthozytose der Erythrozyten und eine progressive neurodegenerative Erkrankung).

Therapie. Bei Homozygoten hohe Dosen von Vitamin E. Nahrungsfett nur bis zur Toleranzgrenze konsumieren.

Familiäre Abetalipoproteinämie

Definition. Der Erbgang des Gendefektes ist autosomal-rezessiv. Der genetische Defekt betrifft das mikrosomale Triglyzerid-Transferprotein (MTP).

Häufigkeit. Prävalenz <1:1 Million.

Pathogenese. Die Bildung aller β-Lipoproteine wird verhindert, weil die Übertragung von Triglyzeriden und Phospholipiden auf die Apo-B-Proteine unterbleibt. Die Synthesestörung führt in der Leber und in der Darmwand zur Triglyzeridspeicherung. Es werden weder Chylomikronen noch VLDL und LDL gebildet.

Diagnostik. Manifestation bei Kindern mit erniedrigtem Gesamtcholesterin <50 mg/dl. HDL-Cholesterin ist vorhanden, VLDL, IDL und LDL fehlen.

Komplikationen. Malaborption für Fett und Vitamin-E-Mangelerscheinungen wie bei homozygoter Hypobetalipoproteinämie.

Therapie. Hohe Dosen Vitamin E und Beschränkung des Nahrungsfetts.

Familiäre Hypoalphalipoproteinämie

Definition. Der Erbgang des Gendefektes ist autosomal-dominant. Der genetische Defekt ist nicht identifiziert.

Häufigkeit. Selten.

Pathogenese. Die niedrige HDL-Konzentration beeinträchtigt den Rücktransport des Cholesterins aus den Geweben und begünstigt die Entwicklung der koronaren Herzkrankheit.

Diagnostik. HDL-Cholesterin <30 mg/dl. Triglyzeride normal. Keine klinischen Symptome.

Komplikationen. Herzinfarkt.

Therapie. Bei Frauen Östrogene. Weitere Mittel: Nikotinsäure, Gemfibrozil. Alternativ wäre das LDL-Cholesterin möglichst stark zu senken.

Apolipoprotein-AI-Mutationen

Definition. Mutationen des Apo-AI-Gens, die eine Herabsetzung der HDL-Synthese bewirken.

Häufigkeit. Sehr selten.

Pathogenese. HDL-Cholesterinwerte im Plasma <10 mg/dl. Die damit verbundene Rücktransportstörung des Cholesterins führt zu Xanthomen und Hornhauttrübung.

Komplikationen. Erhöhtes Herzinfarktrisiko.

Therapie. Ausgleich durch Absenken des LDL-Cholesterins.

Mangel an Lezithin-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT)

Definition. Der Erbgang des Gendefektes ist autosomal-rezessiv. Das LCAT-Gen kann an verschiedenen Positionen mutiert sein.

Häufigkeit. Nur 30 Sippen sind bekannt.

Pathogenese. Der LCAT-Defekt bewirkt eine Hemmung der Cholesterinveresterung an den HDL-Partikeln, und damit deren Wachstum. Zugleich sammelt sich freies Cholesterin auf den Lipoproteinen in den Geweben an.

Diagnostik. Das HDL-Cholesterin ist herabgesetzt. Das Gesamtcholesterin im Plasma, das im Normalfall zu 60% verestert ist, besteht fast nur aus freiem Cholesterin. Sicherung der Diagnose durch LCAT-Bestimmung im Plasma.

Komplikationen. Niereninsuffizienz, Hornhauttrübung, hämolytische Anämie, vorzeitige Arteriosklerose.

Therapie. Cholesterinbeschränkung, evtl. Nierentransplantation.

Tangier-Krankheit

Definition. Der Erbgang des Gendefektes ist autosomal-rezessiv. Mutiert ist das Gen des ABCA1, das die Ausschleusung von Cholesterin aus Makrophagen und Körperzellen fördert.

Häufigkeit. Selten. Zuerst auf der Insel Tangier an der amerikanischen Ostküste beobachtet.

Pathogenese. Abnorme Speicherung von Cholesterinestern in den Makrophagen, die zur Hypolipidämie mit Absinken des HDL- und LDL-Cholesterins führt. Der Katabolismus von HDL ist gesteigert.

Diagnostik. Typisches Merkmal sind vergrößerte orangefarbene Tonsillen.

Komplikationen. Durch die Speicherung von Cholesterinestern in Makrophagen kommt es zu Hepatosplenomegalie, Hornhauttrübung, peripherer Neuropathie und vorzeitiger koronarer Herzkrankheit.

5

5.4 Lysosomale Speicherkrankheiten

Lysosomale Speicherkrankheiten

Glykogenspeicherkrankheiten
- Leberglykogenosen
  - Typ IA (von-Gierke-Krankheit)
  - Typ B
  - Typ VI (Hers-Krankheit)
- Muskelglykogenosen
  - Typ V (McArdle-Krankheit)
  - Typ VII (Tauri-Krankheit)
- Generalisierte Glykogenosen
  - Typ II (Pompe-Krankheit)
  - Typ III (Cori-Krankheit)
  - Typ IV (Andersen-Krankheit)

Galaktosämie

Mukopolysaccharidosen (MPS)
- MPS I (Hurler-Syndrom)
- MPS IS (Scheie-Syndrom)
- MPS II (Hunter-Syndrom)
- MPS III (Sanfilippo-Syndrom)
- MPS IVA und IVB (Morquio-Syndrom)
- MPS VI (Maroteaux-Lamy-Syndrom)
- MPS VII Sly-Syndrom

Lipidosen
- Niemann-Pick-Krankheit (Sphyngomyelin-Lipidose)
- Gaucher-Krankheit (Cerebrosid-Lipidose)
  - Infantile Form (Typ 2)
  - Juvenile Form (Typ 3)
  - Adulte Form (Typ 1)
- Krabbe-Krankheit (Globoidzellige Leukodystrophie)
- Metachromatische Leukodystrophie (Sulfatid-Lipidose)
- Fabry-Krankheit
- GM_1-Gangliosidose
- GM_2-Gangliosidose (Tay-Sachs-Krankheit)
- Cholesterin- und Triglyzeridlipidosen
  - Wolman-Krankheit
  - Cholesterinester-Speicherkrankheit
- Mukolipidosen
- Refsum-Krankheit (Heredopathia atactica polyneuritiformis)

5.4.1 Allgemeines

Definition. Krankheitszustände durch abnorme Substratansammlung in den Lysosomen infolge genetisch bedingter lysosomaler Enzymdefekte.

Pathogenese. Die Lysosomen sind die Enzymträger für die intrazellulären Verdauungsprozesse. Als kleine membranumhüllte Vakuolen mit hohem Gehalt an diversen Hydrolasen werden sie im endoplasmatischen Retikulum und im Golgiapparat der Zellen gebildet. Diese primären Lysosomen verschmelzen mit anderen Vakuolen, die durch Endozytose exogenes oder durch Autophagie endogenes Material aufgenommen haben, zu sekundären Lysosomen, in denen der Abbauprozess stattfindet. Verschiedene autosomal-rezessiv oder X-chromosomal übertragene genetische Defekte führen dazu, dass in die Lysosomen gelangtes Material nicht enzymatisch gespalten, sondern unter Schädigung der Zellen und Organe gespeichert wird. Häufigste Ursache sind monogene Defekte spezifischer Enzyme. Es kann aber auch die Synthese aktivierender oder protektiver Proteine gestört sein, die für die Enzymfunktion notwendig sind. Auch den Abtransport des Substrats aus den Lysosomen betreffende Defekte wurden gefunden. Zu den lysosomalen Speicherkrankheiten zählen die **Glykogenosen, Mukopolysaccharidosen** und die **Lipidosen** als Hauptgruppen.

Phänotypen

Viele Speicherkrankheiten kommen in einer **schweren infantilen, mittelschweren juvenilen und leichteren adulten Form** vor. Diesen Variationen des Phänotyps entsprechen wahrscheinlich unterschiedliche Mutationen der gleichen Strukturgene. Die **Organmanifestationen** erstrecken sich vor allem auf **Nervensystem** und **Auge** sowie auf **Leber** und **Milz** und auf das **Skelettsystem.** Gespeichert werden jeweils die in den Organen im normalen Stoffwechsel zum Abbau anfallenden Substanzen.

5.4.2 Glykogenspeicherkrankheiten

Definition. Die Glykogenosen sind Stoffwechselkrankheiten, die durch autosomal-rezessive erbliche Enzymdefekte des Glykogenabbaus und der Glykogensynthese verursacht werden. Sie führen in verschiedenen Organen zu Glykogenablagerungen und zu Störungen der Energiegewinnung aus der im Glykogen gespeicherten Glukose. Die Nummerierung erfolgte in der Reihenfolge, in der die Enzymdefekte entdeckt wurden.

Häufigkeit. Alle Formen der Glykogenosen haben eine Prävalenz von etwa 1:40.000. Die Manifestationen der meisten Typen erfolgt bei Neugeborenen oder Kleinkindern.

Leberglykogenosen

Typ-IA (von-Gierke-Krankheit)

Pathogenese. Defekt der Glukose-6-Phosphatase. Der letzte Schritt der Glykogenolyse ist gehemmt. Da Glukose-6-Phosphat die Zelle nicht verlassen kann, erfolgt eine gesteigerte Umwandlung in Laktat (Laktatazidose).

Klinik. Bisweilen schon in der Neugeborenenperiode Hypoglykämie und Laktatazidose. Manifestation meistens im 3. bis 4. Monat mit Hepatomegalie und/oder Hypoplykämie. Hinzu kommen Hyperlipidämie (Typ IV) und Hyperurikämie (wegen kompetiti-

ver Hemmung des tubulären Urattransports durch Ketosäuren und Laktat). Infolge gestörter Plättchenaggregation besteht eine Blutungsneigung. Die Leberfermente sind normal.

Diagnostik. Glukose-6-Phosphatase-Mangel und Glykogen- und Fettspeicherung der Hepatozyten im Leberpunktat. Klärung auf schonende Weise durch DNA-Analyse.

Therapie. Ernährung mit ungekochter Stärke (Getreidemehl), aus der Glukose langsam freigesetzt und resorbiert wird. Die Kinder können das Erwachsenenalter erreichen, wenn sie frühzeitig behandelt werden, doch nicht wenige sterben.

Typ B

Ist seltener als der Typ A. Der Defekt betrifft den Transport des Glukose-6-Phosphats in die Mikrosomen. Die Symptome sind ähnlich wie bei Typ A. Hinzu kommt eine Neutropenie mit herabgesetzter Leukozytenmigration und erhöhter Infektanfälligkeit. Dadurch wird die Prognose schlechter als beim Typ A.

Typ VI (Hers-Krankheit)

Manifestation im frühen Kindesalter mit gutartigem Verlauf.

Pathogenese. Defekt der Leberphosphorylase. Das Enzym spaltet die C_1-C_4-Bindungen in den Glykogenketten. Der Enzymmangel setzt die Glukoseproduktion der Leber herab. Es resultieren Gykogenspeicherung in der Leber und Hyperlipidämie. Das gleiche Bild bietet der Typ IX, der durch einen Defekt der Phosphorylase-Kinase bedingt ist

Klinik. Einzige Symptome sind eine Hepatomegalie und eine leichte Fastenhypoglykämie, die fehlen kann. Nach Injektion von Glucagon steigt der Nüchternblutzucker nicht an.

Diagnostik. Enzymbestimmung und Nachweis der Glykogenspeicherung im Leberpunktat.

Therapie. Kohlenhydratreiche häufige Mahlzeiten. Hepatomegalie und Wachstumsrückstand gleichen sich in der Pubertät aus.

Muskelglykogenosen

Leitsymptome sind ischämieähnliche Schmerzen in der Muskulatur bei Belastung.

Typ V (McArdle-Krankheit)

Manifestation in der Adoleszenz oder im frühen Erwachsenenalter.

Pathogenese. Defekt der Muskelphosphorylase, die sukzessiv die C_1-C_4-Bindungen in den Glukoseketten des Muskelglykogens spaltet. Es resultieren eine Glykogenspeicherung in der Skelettmuskulatur und eine mangelhafte Energiegewinnung bei anaerober Muskelarbeit.

Klinik. Muskelschmerzen und rasche Erschöpfung bei anstrengender Belastung. Es kann zur Rhabdomyolyse mit Myoglobinurie und in seltenen Fällen auch zum akuten Nierenversagen kommen.

Diagnostik. Muskelbiopsie und Enzymtest auf Phosphorylase. Transaminasen und CK steigen bei Belastung auffallend stark an.

Therapie. Glukosezufuhr vor der Belastung kann die Symptome lindern.

Typ VII (Tauri-Krankheit)

Vorkommen. Hauptsächlich bei Ashkenazi-Juden und Japanern. Manifestation beginnt im Kindesalter.

Pathogenese. Defekt der Muskelphosphofructokinase, der die Bereitstellung von Glykolyseprodukten zur aeroben und anaeroben Energiegewinnung reduziert.

Klinik. Muskelschmerzen bei Belastung, manchmal mit Übelkeit und Erbrechen. Hyperurikämie, unter Belastung zunehmend. Kompensierte Hämolyse mit erhöhtem indirektem Serumbilirubin und Retikulozytose.

Therapie. Keine Anstrengungen über der Toleranzgrenze.

Generalisierte Glykogenosen

Glykogenspeicherung erfolgt in den meisten Geweben mit entsprechend vielfältigen Symptomen.

Typ II (Pompe-Krankheit)

Zu unterscheiden sind **3 Schweregrade** (infantile, juvenile, adulte Form). Beim **infantilen Typ** fehlt das Enzym ganz, beim **juvenilen** und **adulten Typ** liegen fehlgebildete Enzymproteine mit Restaktivitäten vor.

Pathogenese. Es liegt ein Defekt der lysosomalen sauren α-1,4-Glukosidase vor, die das Glykogen im Kompartment der Lysosomen zu Glukose abbaut. Der Defekt führt zu starker Glykogenspeicherung in den Lysosomen, während der Glykogenabbau im Zytoplasma nicht gestört ist. Folglich fehlen Hypoglykämie, Lakatazidose, Ketose und Hyperlipidämie.

Klinik.
Infantile Form: Manifestation bald nach der Geburt mit Muskelschwäche, Kardiomegalie und Herzinsuffizienz, Makroglossie, Hepatomegalie und schlechtem Ernährungszustand. Tod an Herzinsuffizienz oder Aspirationspneumonie innerhalb von 2 Jahren. Keine therapeutischen Möglichkeiten.

Juvenile Form: Manifestation in der frühen Kindheit als progrediente Myopathie mit Gangstörungen, dem Bild einer progressiven Muskeldystrophie ähnlich. Das Herz ist selten beteiligt.

Aldolase und CK im Serum sind erhöht. Tödlicher Ausgang in der Regel vor der Pubertät durch Versagen der Atemmuskeln.

Adulte Form: Manifestation in der 3. bis 5. Dekade mit einer Myopathie des Beckengürtels, der paraspinalen Muskulatur und des Zwerchfells. Nächtliche Atemunterstützung kann notwendig werden. Das Herz ist nicht beteiligt. Als nützlich erwies sich eine proteinreiche Ernährung.

Diagnostik. Muskelbiopsie mit Enzymbestimmung. Elektronenmikroskopisch ist Glykogen nachzuweisen.

Therapie. Enzymsubstitution bisher nicht möglich.

Typ III (Cori-Krankheit)

Kommt in vielen ethnischen Gruppen, darunter Nicht-Ashkenazi-Juden vor. Manifestation in der Kindheit.

Pathogenese. Defekt der Amylo-1,6-Glukosidase, an den Verzweigungsstellen des Glykogenmoleküls die 1,6-Bindungen spaltet. Der Enzymmangel bewirkt einen unvollständigen Glykogenabbau mit begrenzter Bereitstellung von Glukose. Es kommt zur Speicherung kurzkettiger Grenzdextrine in Leber, Herz, Muskulatur und Leukozyten. Der Enzymdefekt weist unterschiedliche Schweregrade auf.

Klinik. In schweren Fällen beginnt die Erkrankung in früher Kindheit einerseits mit ausgeprägter Hepatomegalie, Hypoglykämie, Hyperlipidämie und Wachstumsstörungen, andererseits mit progredienter Muskelschwäche und Muskelschwund, das Herz kann beteiligt sein. Die Manifestationen sind jedoch milder als beim Typ I und haben eine bessere Prognose. Die Erscheinungen an der Muskulatur bessern sich oft nach dem 4. Lebensjahr. Manche Patienten erkranken im Erwachsenenalter an einer progredienten neuromuskulären Affektion mit distalem Muskelschwund.

Diagnostik. Enzymbestimmung im Leber- oder Muskelgewebe, auch in Fibroblasten.

Therapie. Symptomatisch wird eine eiweißreiche Ernährung empfohlen. Erste Behandlungsversuche mit rekombinanter saurer α-Glukosidase ergaben günstige Effekte auf Herz und Muskulatur.

Typ IV (Andersen-Krankheit)

Manifestation in den ersten Lebensmonaten.

Pathogenese. Defekt der Amylo-1,4-1,6-Transglykosidase, die für die Bildung von Verzweigungen im Glykogenmolekül zuständig ist. Die Synthesestörung führt zu einem abnorm strukturierten Glykogen. Es wird in geringen Mengen in der Leber gespeichert und induziert dort eine Fibrose mit Übergang in die Zirrhose.

Klinik. Bei den Säuglingen kommt es zu Hepatomegalie, Hypotonie der Muskulatur mit der Unfähigkeit zu Schreien und rasch progredienter Leberzirrhose. In anderen Fällen dominiert eine Kardiomyopathie oder eine neuromuskuläre Erkrankung, die der spinalen muskulären Atrophie ähnlich ist. Die Kinder sterben meistens vor dem 5. Lebensjahr. Bei Erwachsenen wurde eine progressive proximale Muskelschwäche ohne Leberbeteiligung beschrieben.

Diagnostik. Leberbiopsie, bei Erwachsenen Enzymbestimmung in Leukozyten oder einer Nervenbiopsie.

Therapie. Keine spezifische Behandlungsmöglichkeit. Nach Lebertransplantationen kamen extrahepatische Manifestationen vor.

5.4.3 Galaktosämie

Definition. Hereditäre Störung des Galactosestoffwechsels mit autosomal-rezessivem Erbgang, bei der die Umwandlung von Galactose in Glukose unterbunden ist.

Häufigkeit. Inzidenzrate 1:60.000, Manifestation bei Neugeborenen.

Pathogenese. Bei der klassischen Galaktosämie resultiert eine Unverträglichkeit für Milchzucker, der aus Glukose und Galactose besteht und bei Säuglingen 20% der Kalorienzufuhr ausmacht. Es fehlt das zur Umwandlung von Galactose-1-Phosphat in Glukose-1-Phosphat notwendige Enzym Galaktose-1-Uridyl-Transferase. Ein anderer Enzymdefekt betrifft die für die Phosphorylierung der Galaktose zu Galaktose-1-Phosphat erforderliche Galactokinase.

Bei der klassischen Galaktosämie kommt es infolge des Transferasedefektes zur Ansammlung von Galactose-1-Phosphat und Galaktose im Blut und in den Geweben. Aus Galaktose entsteht durch die Aldosereduktase Galactitol, ein Zucker der zur exzessiven Hydratation der Linse und damit zur Katarakt führt. Galaktose-1-Phosphat behindert die Glukoseausscheidung der Leber und schädigt die Leberzellen. Im Gehirn bewirkt die Speicherung eine mentale Retardierung.

> **Der Galaktokinasemangel lässt als einziges Symptom eine Katarakt entstehen.**

Klinik. Manifestation kurz nach der Geburt bei der Ernährung mit Muttermilch oder Kuhmilch. Aus dem Milchzucker werden im Darm Glukose und Galactose freigesetzt. Symptome sind Erbrechen und Durchfall mit sekundären Ernährungsstörungen, Leberschwellung, Ikterus, Transaminasenanstieg, Kataraktentwicklung innerhalb weniger Wochen. Als Komplikation in manchen Fällen Sepsis mit E. coli oder Klebsiellen.

Diagnostik. Früherkennung durch Neugeborenen-Screening. Reduzierender Zucker im Harn, nicht nachweisbar mit der Glukose-Oxydase-Methode. Nachweis des Enzymmangels in den Erythrozyten.

Therapie. Elimination der Galactose aus der Nahrung durch lactosefreie Diät. Bei Frühbehandlung nach der Geburt bilden sich alle Symptome zurück, auch die Katarakt. Bei verzögert einsetzender Diät kommen geistige Retardierung mit Lernschwierigkeiten, Wachstumsrückstand, Gleichgewichtsstörungen und sekundäre Amenorrhö vor. In fortgeschrittenen Fällen entwickelt sich eine Leberzirrhose.

5.4.4 Mukopolysaccharidosen (MPS)

Bei den Mukopolysaccharid-Speicherkrankheiten ist der lysosomale Abbau bestimmter saurer Mukopolysaccharide (Dermatansulfat, Heparansulfat, Keratansulfat) infolge unterschiedlicher Enzymdefekte gestört, so dass sich diese in den Zellen anhäufen. Saure Mukopolysaccharide sind Kettenmoleküle aus Disaccharideinheiten, von denen jede aus einem N-acetylierten bzw. sulfatierten Aminozucker (Glukosamin, Galactosamin) und einer Uronsäure (d-Glucuronsäure, 1-Iduronsäure) besteht und mitunter noch Estersulfatgruppen enthält. Unterschiede resultieren auch aus dem Typ der glykosidischen Bindung der Monosaccharidreste. Diese Struktur erfordert es, dass sich diverse spezifische Enzyme am Abbau der sauren Mukopolysaccharide beteiligen und erklärt die Vielfalt der Enzymdefekte bei den Mukopolysaccharidosen.

Erbgang und allgemeiner Phänotyp

Die MPS II (Hunter-Syndrom) wird X-chromosomal übertragen. Alle anderen Formen sind autosomal-rezessiv erblich.

Klinische Manifestationen und Diagnostik der MPS

Zu den klinischen Manifestationen gehören:
- grobe Gesichtszüge mit verdickten Lippen, geöffnetem Mund und abgeflachtem Nasenrücken
- Hirsutismus
- Hornhauttrübungen
- mentale Defekte
- Hepatosplenomegalie
- Hernien
- Gelenksteife
- Dysostosis multiplex
- Mukopolysaccharidausscheidung im Urin
- metachromatische Färbung in den Leukozyten des peripheren Blutes.

Die **definitive Diagnose** ergibt sich aus **der Enzymbestimmung in Geweben** und durch **kultivierte Hautfibroblasten.**

MPS I (Hurler-Syndrom)

Vollbild der Erkrankung, im Säuglingsalter beginnend. Exzessives Wachstum im ersten Jahr, danach geringes Wachstum im weiteren Verlauf. Exitus innerhalb von 10 Jahren, post mortem Koronarverschlüsse, Hydrozephalus mit großer Sella. Defekt des Enzyms α-L-Iduronidase.

MPS IS (Scheie-Syndrom)

Bei gleichem Enzymdefekt milder Verlauf, mit Gelenksteife, Hornhauttrübung, Aorteninsuffizienz, aber normaler Intelligenz. Das Erwachsenenalter wird erreicht. Wie beim Hurler-Syndrom Speicherung von Heparansulfat und Dermatansulfat.

MPS II (Hunter-Syndrom)

Vom Hurler-Syndrom durch den X-chromosomalen Vererbungsmodus und das Fehlen der Hornhauttrübung zu unterscheiden. Schwere infantile und leichte Form, mit Eintritt in das Erwachsenenalter. Speicherung von Heparansulfat und Dermatansulfat bei Defekt der Iduronat-Sulfatase.

MPS III (Sanfilippo-Syndrom)

Manifest nach dem 2. Lebensjahr mit schwerer progredienter mentaler Retardierung, Sprachverlust und Verhaltensstörungen bei leichter Ausprägung der somatischen Manifestationen. Exitus in der 2.bis 3. Lebensdekade. Speicherung von Heparansulfat infolge verschiedener Enzymdefekte.

MPS IVA und IVB (Morquio-Syndrom)

Dominierende spondyloepiphyseale Dysplasie, kurzer Nacken, progrediente Taubheit. Intelligenz normal. Keratansulfatspeicherung bei Defekt der N-Acetylgalactosamin-6-Sulfatase.

MPS VI (Maroteaux-Lamy-Syndrom)

Charakterisiert durch prominente Knochenbeteiligung, Hornhauttrübung und normale Intelligenz. Dermatansulfatspeicherung, Mangel an Aryl-Sulfatase B.

MPS VII (Sly-Syndrom)

Schwere infantile Form mit psychomotorischer Retardierung vor dem 3. Lebensjahr. Leichtere juvenile Form mit Hepatosplenomegalie, Nabelhernie und Dysostosis multiplex. Speicherung von Dermatansulfat und Heparansulfat.

5.4.5 Lipidosen

Biochemische Übersicht

Es handelt sich überwiegend um die Speicherung **sphyngosinhaltiger Lipide** (Sphyngolipidosen). Sphingosin ist ein langkettiger (C18) Amino-Dialkohol, der am Stickstoff einen Fettsäurerest in Säureamidbindung trägt und an der endständigen Hydroxylgruppe einen weiteren, vom Sphyngolipid-Typ abhängigen Substituenten: Phosphorylcholin (Sphygomyelin), Galaktose oder

Glukose (Cerebroside), Galactosesulfat (Sulfatide), neuraminsäurehaltige Oligosaccharide (Ganglioside, Globoside) oder Trihexose (Ceramidtrihexosid). Als Ceramid bezeichnet man das in allen Sphyngolipiden enthaltene Sphyngosin-Fettsäureamid, dessen Fettsäuretyp variiert.

Klinische Manifestationen

Lipidosen kommen sehr selten vor. Im Vordergrund stehen progrediente neurologische Dysfunktionen, auch Seh- und Hörstörungen, Viszeromegalie und Skelettdysostosen, verbunden mit einem Entwicklungsrückstand der betroffenen Kinder. Die Gesichtszüge können vergröbert, die Zunge verdickt, Leber, Milz und Lymphknoten geschwollen sein. Der Tod tritt oft schon im Kindes- oder Jugendalter ein. Die Diagnose basiert auf dem klinischen Bild, der familiären Belastung, Enzymbestimmungen (Serum, Leukozyten, Fibroblasten) und auf den Ergebnissen der Biopsie mit licht- und elektronenmikroskopischer Untersuchung (aus Haut, Rektumschleimhaut, Leber, peripheren Nerven, Knochenmark u.a.).

Niemann-Pick-Krankheit (Sphyngomyelin-Lipidose)

Definition. Der Erbgang des Gendefektes ist autosomal-rezessiv. Es treten unterschiedliche Mutationen am Gen der sauren Sphingomyelinase mit stark verminderter Enzymaktivität auf.

Typ A

Die Enzymaktivität beträgt 5% der Norm. Beginn in den ersten 6 Lebensmonaten mit einer progredienten zerebralen Neurodegeneration und massiver Hepatosplenomegalie durch Speicherzellen, die Sphingomyelin enthalten und auch im Knochenmark vorkommen (Abb. 5.11). Exitus nach 2–3 Jahren.

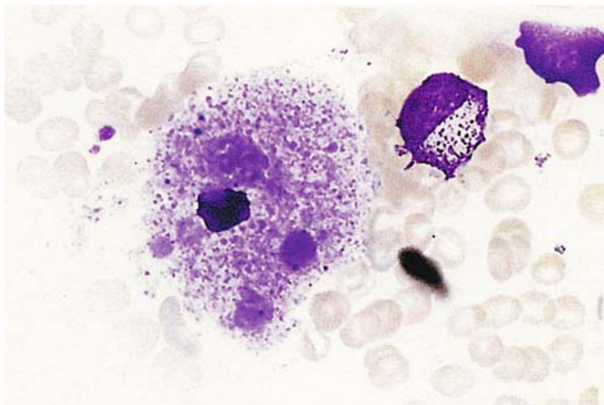


Abb. 5.11. Morbus Niemann-Pick. Speicherzelle im Knochenmark mit sehr kleinem Kern und blass grau-blauen Einschlüssen. Werden diese bei der Färbung herausgelöst, entsteht das Bild einer Schaumzelle (aus Löffler, Rastetter, Haferlach: Atlas der klinischen Hämatologie. Springer, Heidelberg 2004)

Typ B

Die Enzymaktivität beträgt 10% der Norm. Beginn im Kindesalter mit Xanthomen, Hautpigmentierung und Hepatosplenomegalie, die in Zirrhose übergehen kann. Meistens keine oder nur geringe neurologische Ausfallserscheinungen. Nur in schweren Fällen infiltrative Lungenkrankheit. Das Erwachsenenalter kann erreicht werden.

Gaucher-Krankheit (Cerebrosid-Lipidose)

Definition. Der Erbgang des Gendefektes ist autosomal-rezessiv. Genetischer Defekt der β-Glukosidase mit herabgesetzter Enzymaktivität.

Über 175 Mutationen sind beschrieben.

Infantile Form (Typ 2)

Früher Beginn mit Hepatosplenomegalie und zerebralen Ausfallserscheinungen, die innerhalb von 3 Jahren zum Tode führen.

Juvenile Form (Typ 3)

Beginn zwischen dem 5. und 12. Lebensjahr mit Krämpfen, Tremor, emotionalen Störungen und Demenz.

Adulte Form (Typ 1)

Häufigste Lipidose des Erwachsenenalters, bevorzugt bei Ashkenazi-Juden auftretend (1 Fall auf 2500 Geburten). Kennzeichnend ist das Fehlen neurologischer Manifestationen.

Klinik und Verlauf. Splenomegalie mit Thrombopenie (Hypersplenismus), Knochenmarkinfiltration mit Gaucher-Zellen (Abb. 5.12), Verdünnung der Kortikalis der langen Röhrenknochen mit Knochenschmerzen und pathologischen Frakturen des Femurkopfes, auch der Wirbelkörper, begleitet von subfebrilen Temperaturen (Pseudoosteomyelitis). Hinzu kommen oft Lungeninfiltrate mit pulmonaler Hypertonie. Leberfermente und

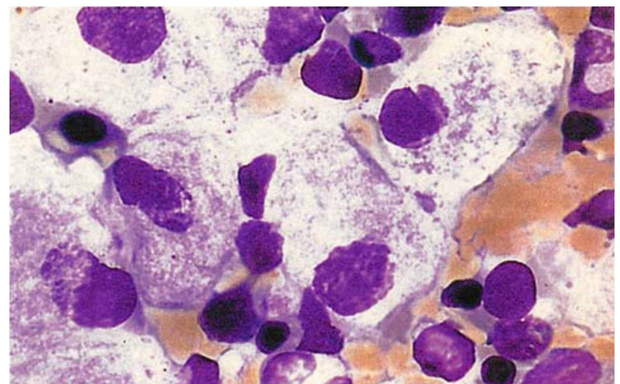


Abb. 5.12. Morbus Gaucher. Gaucher-Zellen (lipidspeichernde Makrophagen) im Knochenmark. Das zart grau-blaue Plasma erscheint streifig-krümelig

saure Phosphatase sind erhöht. Der Verlauf ist variabel. Das Cor pulmonale kann zu frühem Tod führen. Die Lebenserwartung muss aber nicht verkürzt sein.

Therapie. Mittel der Wahl ist die intravenöse Enzymsubstitution mit rekombinantem Cerezym. Dadurch bessern sich die Zytopenie, die Hepatosplenomegalie und die Knochenveränderungen. Eine neue Option ist die Hemmung der Glukosylceramid-Synthase, die den Transfer von Glukose an die Ceramidbasis hemmt (Substratreduktion).

Krabbe-Krankheit (Globoidzellige Leukodystrophie)

Definition. Eine Cerebrosid-Lipidose mit Speicherung von Galactosylceramid infolge eines β-Galactosidasemangels.

Erkrankung des Säuglingsalters mit Beginn zwischen 2. und 6. Monat und tödlichem Ausgang innerhalb von 2 Jahren infolge progredienter diffuser Hirnsklerose.

Metachromatische Leukodystrophie (Sulfatid-Lipidose)

Definition. Entmarkungskrankheit zentraler und peripherer Nerven mit Speicherung von Sulfatid in Makrophagen und Schwann-Zellen infolge Mangels an Arylsulfatase A (Cerebrosid-Sulfatase). Erbgang autosomal-rezessiv.

Folgende Formen werden differenziert:

- **Infantile Form:** Beginn zwischen 1. und 4. Lebensjahr mit Hypotonie der Muskulatur, gefolgt von Ataxie, Spastizität und psychomotorischer Retardierung. Exitus bis zum 10. Lebensjahr durch Übergang in Dekortikation.
- **Juvenile Form:** Beginn zwischen 4. und 20. Lebensjahr. Führt über Muskelschwäche und psychomotorische Störungen zu generalisierter Paralyse mit Schluckstörungen und Demenz.
- **Adulte Form:** Nach Beginn in der 2. bis 5. Lebensdekade als langsam progrediente Demenz verlaufend. Im Spätstadium motorische Störungen und undeutliche Sprache. Präterminal häufige Verwechselung mit Schizophrenie, organischer Demenz und multipler Sklerose.

Fabry-Krankheit

Definition. Neutrale Glyosphingolipid-Speicherkrankheit. Der X-chromosomal übertragene Defekt betrifft das Gen der α-Galactosidase. Es resultieren Ablagerungen von Ceramidtrihexosid in Gefäßwänden, glatter Muskulatur und inneren Organen (Nieren).

Der Beginn liegt im Knabenalter mit schmerzhafter Neuropathie an Handflächen und Fußsohlen und verminderter Schweißsekretion Es kommt zu einer typischen Hornhautdegeneration mit dunkelroten Papeln (Angiokeratome) im Bereich des Abdomens und Skrotums, auch zu Ablagerungen in Kornea und Linse. Lamelläre Sphyngolipidablagerungen im Zytoplasma der glomerulären Deckepithelien führen in der 4. bis 5. Dekade zur langsam progredienten Niereninsuffizienz mit Urämie. Auch vorzeitige Gefäßthrombosen werden beobachtet. Neuerdings ist ein Enzymersatz mit rekombinanter humaner α-Galactosidase möglich, die in 14-tägigen Abständen infundiert und gut vertragen wird. Bei frühzeitiger Anwendung können kardiale, renale und neurologische Komplikationen vermieden werden. Schon bestehende Läsionen bessern sich.

GM_1-Gangliosidose

Definition. Speicherung von Gangliosiden des Typs M_1 infolge eines Mangels an Hexosaminidase.

Folgende **Formen** sind zu unterscheiden:

- **Infantile Form:** Manifestation kurz nach der Geburt mit zerebralen Krampfanfällen, groben Gesichtszügen, verdickter Zunge, kirschrotem Makulafleck, Ödemen, Hepatosplenomegalie und Dysostose. Exitus im 1. oder 2. Lebensjahr.
- **Juvenile Form:** Ähnlich wie infantile Form, aber leichter verlaufend mit einer Lebenserwartung bis zu 10 Jahren.
- **Adulte Form:** Im Vordergrund stehen Gelenkschmerzen und Bewegungseinschränkung der Hüftgelenke infolge Dysplasie. Hornhauttrübung, Ataxie und Spastizität treten hinzu.

GM_2-Gangliosidose (Tay-Sachs-Krankheit)

Definition. Speicherung von Gangliosiden des Typs M_2 infolge Mangels an Hexosaminidase A.

Vorkommen. Bei Ashkenazi-Juden (Carrier-Prävalenz 1:30).

Folgende Formen sind abzugrenzen:

- **Infantile Form:** Beginn im Säuglingsalter mit Muskelschwäche, Hyperakusis, rotem Makulafleck und Krämpfen. Es besteht eine Makrozephalie. Unter zunehmendem zerebralem Verfall Exitus im 3. oder 4. Lebensjahr.
- **Juvenile Form:** Beginnt zwischen dem 2.und 4. Lebensjahr mit lokomotorischer Ataxie und führt im Verlauf zu Sprachstörungen, Spastizität, kleinen motorischen Anfällen und Erblindung.
- **Adulte Form:** Manifestation nach der Pubertät mit Beinschwäche, Spastizität und Koordinationsstörungen. Mentale Retardierung kann hinzukommen. Klinisch ähnliche Gangliosidosen entstehen bei einem Mangel der Hexosaminidasen A und B (Sandhoff-Krankheit) und bei einer Variante, wo ein Aktivatorprotein für beide Enzyme fehlt.

Cholesterinester- und Triglyzeridlipidosen

Definition. Speicherung von Cholesterinester und Triglyzeriden infolge eines Mangels an lysosomaler saurer Lipase.

Es gibt zwei unterschiedlichen Manifestationen.

Wolman-Krankheit

Die Krankheit beginnt in den ersten Lebensmonaten mit Hepatosplenomegalie, Erbrechen, Durchfällen, Malabsorption und hat einen frühen Tod zur Folge. Charakteristisch ist eine Kalzifizierung der Nebennieren.

Cholesterinester-Speicherkrankheit

Milder verlaufend mit Hepatosplenomegalie und Hypercholesterinämie, auch mit Nebennierenverkalkung. Leberzirrhose mit

Ösophagusvarizen kommt vor. Das Wachstum bleibt zurück. Der LDL-Katabolismus ist gestört, was zu vorzeitiger Atherosklerose führen kann.

Mukolipidosen

Definition. Die gespeicherte Substanz besteht aus einer Kombination von Glykolipiden, Oligosacchariden, Glykoproteinen und Mukopolysacchariden. Der Defekt betrifft eine Phosphotransferase, ein Enzym für die translationale Modifikation lysosomaler Enzyme (Überführung in Glykoproteine), damit diese in die Lysosomen gelangen.

Durch den Defekt verlassen >20 Enzyme die Zellen und ihre Substrate werden von verschiedenen Zellen gespeichert. Kennzeichnend sind Einschlüsse in kultivierten Fibroblasten und erhöhte Serumkonzentrationen lysosomaler Enzyme.

Mukolipidose Typ I

Reine Mukopolysaccharidose, die auch als Sialidose Typ II bezeichnet wird. Gespeichert werden Sialinsäure-haltige Oligosaccharide, da das Enzym Neuraminidase in den Lysosomen fehlt (Neuraminsäure = Sialinsäure). Die schwere Form entwickelt sich in utero und führt in den ersten Lebensmonaten zum Tod (Hydrops fetalis). Betroffene Kinder sind kleinwüchsig und retardiert. Sie haben grobe Gesichtszüge, kirschrote Hautflecken, Linsentrübung, Dysostosis multiplex und Hepatosplenomegalie. Es kommt zu progredienten psychomotorischen Störungen. Die Sialidose Typ I ist durch einen Myoklonus, kirschrote Hautflecken und progredienten Visusverlust gekennzeichnet. Wachstum und intellektuelle Entwicklung verlaufen normal. Eine Hepatosplenomegalie tritt nicht auf.

Mukolipidose Typ II

Beginn nach der Geburt mit »Fratzengesicht«, Makroglossie, Nabelhernie, Kyphose und Gelenkkontrakturen. Das Wachstum bleibt zurück. Mittelschwere bis schwere psychomotorische und mentale Retardierung. Kennzeichnend sind membrangebundene Einschlüsse in den Lysosomen kultivierter Fibroblasten und in Hautepithelien.

Mukolipidose Typ III (Pseudo-Hurler-Polydystrophie): Beginn im 2. bis 4. Lebensjahr mit Versteifung der Hände und Schultern. Bis zum 6. Jahr entwickelt sich eine Klauenhand später eine Hüftdysplasie. Leichte Aorten- und Mitralklappenfehler und leichte mentale Retardierung sind häufig. Das Erwachsenenalter kann erreicht werden.

Refsum-Krankheit (Heredopathia atactica polyneuritiformis)

Definition. Autosomal-rezessiv erbliche Störung des Phytansäure-Abbaus, einer verzweigten C_{20}-Fettsäure, die aus dem Phytol der Nahrung (in Pflanzen an Chlorophyll gebundener Alkohol) stammt. In Triglyzeriden, Phospholipiden und Cholesterinestern steigt der Anteil der Phytansäure auf 10–30%. Es resultieren Phytansäureablagerungen in allen Organen, besonders im Nervensystem.

Krankheitsbeginn im 1. bis 2. Lebensjahrzehnt. Symptome sind zerebellare Ataxie, Retinitis pigmentosa, Hemeralopie, Schwerhörigkeit, Polyneuropathie, Knochenanomalien, Ichthyosis, Liquoreiweißvermehrung. Die **Prophylaxe** und **Therapie** besteht in der **Elimination phytansäure- und phytolhaltiger Produkte aus der Nahrung.**

5.5 Störungen des Purinstoffwechsels

Störungen des Purinstoffwechsels

Hyperurikämie

Gicht

Enzymdefekte des Purinstoffwechsels
- Lesch-Nyhan-Syndrom
- Genetische Variante der PRPP-Synthase

5.5.1 Purinabbau

Purinquellen

Die Purinbasen Adenin und Guanin sind als Bausteine der Nukleinsäuren und der energiespeichernden und energieübertragenden Nukleotide in jeder Zelle enthalten. Im Stoffwechsel fallen sie deshalb beim Zelluntergang an. Mit der Nahrung werden Purinnukleotide hauptsächlich in Form von Fleischsorten und bestimmten Gemüsen aufgenommen (► unten).

Purinabbau zu Harnsäure

Nukleinsäuren werden bei ihrem Abbau zunächst in die Nukleotide zerlegt. Die Nukleotide gehen nach Abtrennung der Phosphatreste in Nukleoside über. Aus den Purinnukleotiden AMP und GMP entstehen Adenosin und Guanosin. Deren Abbau zu Harnsäure ist in ◘ Abb. 5.13 dargestellt. Der Abbau des Adenosins läuft nach Desaminierung über Inosin. Zum Abbau gelangt auch etwas Xanthosin, das aus Xanthosin-5-monophosphat, einem Zwischenprodukt der Guaninnukleotid-Synthese, entstehen kann. Die drei Nukleoside verlieren durch die Nukleosidphosphorylase ihren Phosphatrest: Aus Inosin wird Hypoxanthin, aus Xanthinosin Xanthin und aus Guanosin Guanin. Als nächster Schritt werden Hypoxanthin und Guanin in Xanthin übergeführt. Hypoxanthin wird dabei durch die Xanthinoxidase oxidiert und Guanin durch die Guanase desaminiert. Als letzter Schritt erfolgt die Oxidation des Xanthins zu Harnsäure durch die Xanthinoxidase. Der Abbau der Purinnukleotide bis zum Xanthin findet in allen Zellen statt, die Harnsäurebildung aber nur in Geweben, die Xanthinoxidase enthalten, d.h. in der Leber und der Darmwand.

Ausscheidung der Harnsäure

Zwei Drittel der Harnsäure werden von den Nieren ausgeschieden, der Rest überwiegend vom Darm. Nach der glomerulären

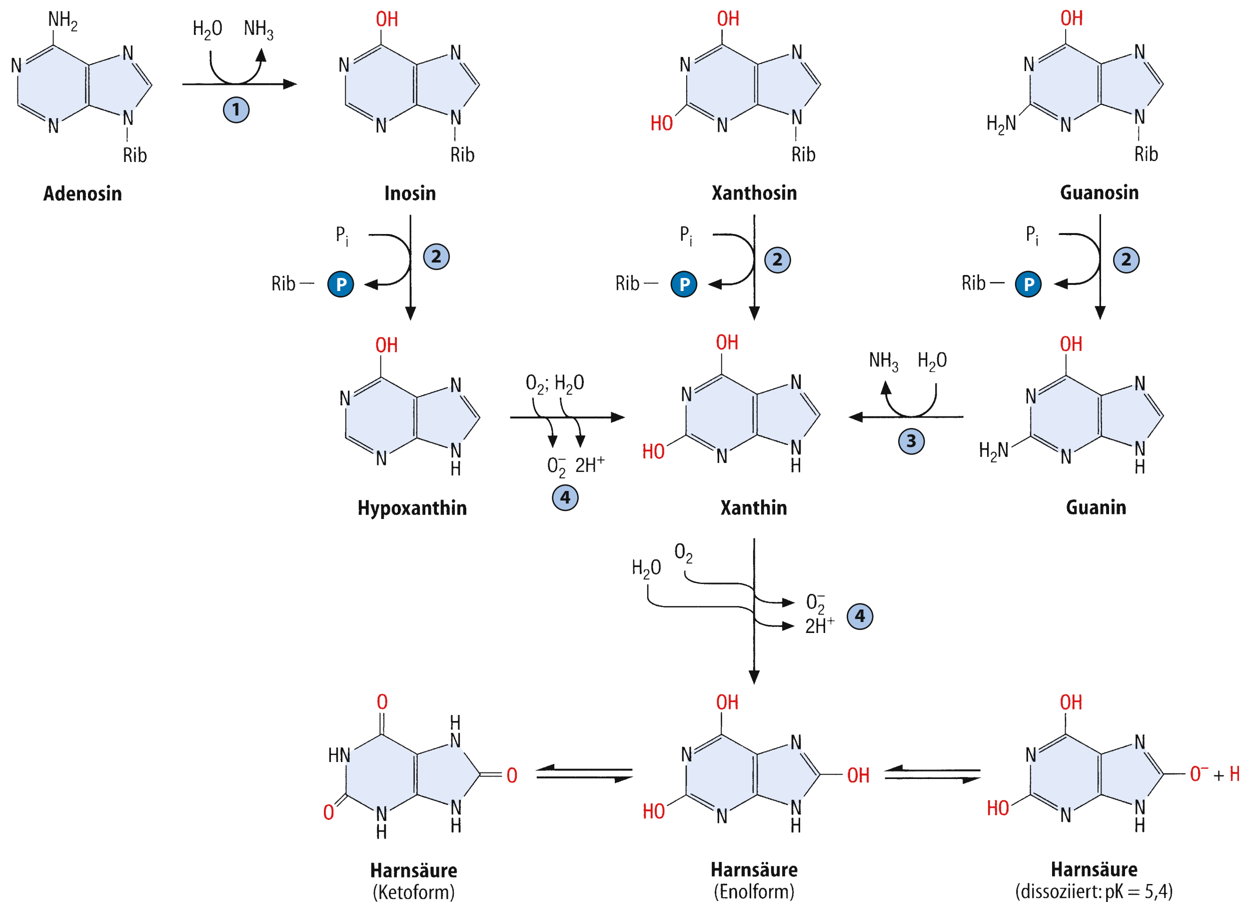


Abb. 5.13. Reaktionen des Purinabbaus. 1 = Adenosindesaminase, 2 = Nucleosidphosphorylase, 3 = Guanase, 4 = Xanthinoxidase (aus Löffler, Petrides: Biochemie und Pathobiochemie. Springer, Heidelberg 2002)

Filtration wird die Harnsäure im vorderen Segment des proximalen Tubulus rückresorbiert. Das geschieht durch einen spezifischen Transporter im Bürstensaum im Austausch gegen organische oder anorganische Anionen. Im nachfolgenden Segment wird Harnsäure sezerniert und im distalen Segment des proximalen Tubulus erneut rückresorbiert. Etwa 10% der ultrafiltrierten Menge gelangen in den Endharn.

5.5.2 Hyperurikämie

Definition. Uratkonzentrationen im Plasma oder Serum >7 mg/dl. Dieser Wert liegt 2 Standardabweichungen vom Mittelwert in gesunden Populationen entfernt. Er markiert auch die Grenze zum Risiko einer Erkrankung an Gicht oder Uratnephropathie. Im Plasma liegt die Harnsäure ganz überwiegend in Form von Mononatriumurat vor.

Ursachen.
Gesteigerte Uratproduktion: Eine gesteigerte Uratproduktion kann durch folgende Prozesse ausgelöst werden:
- gesteigerte Aufnahme von Nukleinsäuren mit der Nahrung
- vermehrter Abbau von Nukleinsäuren im Körper
- erhöhte Synthese von Purinbasen.

Exogener Nukleinsäureüberschuss: Der Uratspiegel im Plasma wird durch reichlichen Konsum von Organfleisch (Herz, Leber, Thymus, Pankreas, Niere), Sardellen, Shrimps und bestimmten Gemüsen (Spargel, Bohnen, Spinat, Pilzen) signifikant erhöht.

Gesteigerter endogener Nukleinsäureabbau: Bei Leukämie, Polyzythämie, Thalassämie, Sichelzellanämie, Chemotherapie von Malignomen, Rhabdomyolyse, Psoriasis, großer körperlicher Anstrengung und hohem Alkoholkonsum.

Erhöhte Synthese von Purinnukleotiden:

- Die Synthese der Purinnukleotide läuft über mehrere Schritte zunächst zum Phosphoribosyl-Pyrophosphat (PRPP), dessen Konzentration die Geschwindigkeit des weiteren Syntheseablaufs bestimmt. Auf genetischer Basis kommt eine Aktivitätssteigerung der PRPP-Synthetase und damit eine Überproduktion von Purinnukleotiden vor, die zur Hyperurikämie führt.
- Die Biosynthese von Purinnukleotiden wird durch eine Störung ihrer Feedback-Regulation gesteigert. Hemmend auf die Neusynthese wirkt die Resynthese der Nukleotide Inosinmonophosphat (IMP) und Guanosinmonophosphat (GMP). Das dafür maßgebende Enzym Hypoxanthinphosphoribosyl-Transferase (HPRT) katalysiert die Reaktion der Purinbasen Hypoxanthin und Guanin mit Phosphoribosylpyrophosphat (PRPP), bei der IMP und GMP entstehen. Der damit verbundene Verbrauch von PRPP drosselt die Neubildung der Purinnukleotide, die außerdem durch IMP und GMP direkt supprimiert wird. Wenn beide Hemmeffekte durch einen X-chromosomal vererbten Defekt der HPRT abgeschwächt sind oder entfallen, kommt es zu einer schweren Hyperurikämie (► unten).

Herabgesetzte renale Uratausscheidung: In 90% der Fälle ist die Hyperurikämie durch eine **Störung der renalen Harnsäureausscheidung** bedingt. Erst bei erhöhtem Harnsäurespiegel im Plasma kommen Anfall und Ausscheidung der Harnsäure ins Gleichgewicht. Die renale Exkretion der Harnsäure kann durch verminderte glomeruläre Filtration, gesteigerte tubuläre Rückresorrption oder herabgesetzte tubuläre Sekretion abnehmen.

Chronische Nierenerkrankungen: Die Harnsäurekonzentration im Serum steigt langsamer an als die des Kreatinins, da die tubuläre Sekretion erhalten bleibt und die Rückresorption nachlässt.

Gicht (primäre Hyperurikämie): Herabsetzung der Harnsäure-Clearance aus ungeklärter Ursache. Am wahrscheinlichsten ist eine verminderte tubuläre Sekretion der Harnsäure.

Extrazellulärer Flüssigkeitsmangel: Verursacht durch Dehydratation, Diabetes insipidus, Diuretika. In diesen Fällen ist die tubuläre Rückresorption der Harnsäure erhöht.

Kompetitive Hemmung der tubulärer Harnsäuresekretion durch:

- **Azidose:** Bei diabetischer Ketoazidose, Laktatazidose, Hunger, Alkoholintoxikation, Salizylatintoxikation.
- **Medikamente:** Thiaziddiuretika, Furosemid, Azetazolamid, Nikotinsäure.

Kombinierte Mechanismen: Dazu gehören:

- **Glukose-6-Phosphatase-Mangel:** Glukosemangel in den Zellen führt zum gesteigerten ATP-Abbau und zur Laktatazidose mit Hemmung der tubulären Harnsäuresekretion.
- **Alkoholexzess:** Steigert in der Leber den ATP-Abbau und hemmt die tubuläre Harnsäuresekretion über eine Azidose.

5.5.3 Gicht

Definition. Der Begriff umfasst alle Krankheitszustände, bei denen eine Störung des Harnsäurestoffwechsels zur Hyperurikämie und einzelnen oder mehreren ihrer Komplikationen führt. Diese sind:

- rezidivierende Attacken einer charakteristischen akuten Arthritis mit Mononatriumuratkristallen in Leukozyten der Synovialflüssigkeit
- Niederschläge von Mononatriumurat (Tophi) hauptsächlich in den Gelenken der Extremitäten und um diese herum, mit der Tendenz zur Deformierung und Verkrüppelung
- Nephropathie mit Befall des Interstitiums und der Blutgefäße
- Harnsäure-Nephrolithiasis.

Häufigkeit. Legt man die oberen Grenzwerte zugrunde, beträgt die Prävalenz der Hyperurikämie in westlichen Bevölkerungen etwa 5%, die der Gicht erreicht aber nur etwa 0,25%. Zu erklären ist der große Häufigkeitsunterschied damit, dass Monouratkristalle in den Geweben erst nach 20–30-jähriger Dauer einer deutlichen Hyperurikämie auftreten, bei extremen Uratkonzentrationen im Serum allerdings schon nach einigen Jahren. Harnsäuresteine in den ableitenden Harnwegen entstehen dagegen oft schon viel früher. Bei ihnen handelt es sich um Kristalle aus der schlecht löslichen undissoziierten Harnsäure, deren Konzentration mit dem Säuregrad des Harns zunimmt und bei abnehmendem Harnvolumen (Dehydratation) ansteigt, also nicht allein vom Grad der Hyperurikämie abhängig ist.

Von der Gicht werden hauptsächlich Männer im Alter zwischen 40 und 60 Jahren betroffen. Auf das weibliche Geschlecht entfallen von der Gesamthäufigkeit der Gicht nur 5%, wahrscheinlich, weil Frauen bis zur Menopause niedrigere Uratkonzentrationen im Serum haben als Männer. Kinder erkranken an Gicht nur bei angeborenen Enzymdefekten des Harnsäurestoffwechsels.

Ätiologie und Pathogenese. Die primäre Gicht wird auf Erbfaktoren zurückgeführt, da bei intensiver Nachforschung bis zu 75% der Gichtkranken mit Gicht oder Hyperurikämie familiär belastet sind. Eine genaue Definition des Vererbungsmodus ist wegen zahlreicher exogener Einflüsse auf den Harnsäurespiegel schwierig. Wahrscheinlich überwiegt eine polygene Vererbung. Die Pathogenese lässt sich nur pauschal mit einer Herabsetzung der Uratclearance beschreiben. Die sekundäre Gicht kann durch alle

bekannten Faktoren verursacht werden, die zu einer Hyperurikämie führen (▶ oben).

Die **akute Gichtarthritis** wird durch Monouratkristalle in der Gelenkflüssigkeit ausgelöst, wohin sie durch Perforation wandständiger kleiner Tophi in die Gelenkhöhle gelangen können. Auch ein Auskristallisieren des Mononatriumurats bei Übersättigung der Gelenkflüssigkeit durch Rückresorption von Wasser ist möglich. Die Monouratkristalle werden nach Adsorption von Proteinen (IgG, C1q, Lipoproteinen) durch Leukozyten phagozytiert, die kurz darauf unter Degranulation zerfallen. Damit wird eine intensive akute Entzündungsreaktion in Gang gesetzt, an der sich auch Makrophagen mit der Freisetzung von Zytokinen beteiligen.

Die **chronische Gichtarthritis** ist durch das Auftreten von Tophi gekennzeichnet. Diese enthalten Ablagerungen von Uratkristallen mit interkristalliner Matrix und einem Saum aus mononukleären und Riesenzellen. Außen werden sie von Bindegewebe begrenzt. Aus den Tophi freigesetztes Interleukin 1 ist wahrscheinlich für die Stimulation von Fibroblasten, synovialen Zellen, Knorpelzellen und Osteoblasten verantwortlich, die ihrerseits weitere Zytokine bilden. Es kommt zu einer lokalen Entzündungsreaktion, die zur Knorpelzerstörung und Knochenresorption führt.

Die Pathogenese der Uratnephropathie (Gichtniere) und die Bildung von Harnsäuresteinen werden im ▶ Kap. 3.10 abgehandelt.

Klinik.

Asymptomatische Hyperurikämie: Hyperurikämien mässigen Grades kommen sehr häufig vor und verlaufen ohne Symptome. Auch der manifesten primären Gicht geht eine langdauernde asymptomatische Hyperurikämie voraus, die beim männlichen Geschlecht in der Pubertät, beim weiblichen in der Menopause beginnt. In dieser Zeit erhöht sich der Harnsäurepool im Körper um ein Mehrfaches. Akute Gichtanfälle treten nach 20–30 Jahren auf. Ihnen geht bei 10–40% der Patienten ein Uratstein voraus.

Akute Gichtarthritis: Typisch ist das plötzliche Auftreten während der Nacht mit Befall eines Großzehengrundgelenkes, das innerhalb von ein bis zwei Stunden unter intensiven Schmerzen heiß, rot, dick und äußerst berührungsempfindlich wird (Podagra, ◘ Abb. 5.14). Dabei kann es zu Fieber, Leukozytose und zur Beschleunigung der Blutsenkung kommen. Abweichend vom klassischen Bild können in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit auch Spann, Knöchel, Ferse, Knie, Handwurzel, Finger und Ellbogen von der akuten Gichtattacke betroffen sein. In 90% der Fälle ist die erste Gichtattacke eine Monarthritis, später wird der polyartikuläre Befall häufiger. Anfallauslösend wirken Gelenktraumen, üppiges Essen, reichlicher Alkoholkonsum, starke Diurese, Abkühlung, Operationen, Blutungen, Infektionen, Injektion von Fremdproteinen sowie verschiedene Pharmaka (Insulin, Penicillin, Thiaziddiuretika). Der akute Anfall dauert je nach Intensität der Behandlung mehrere Stunden bis Tage, klingt dann aber vollständig ab.



◘ **Abb. 5.14.** Akuter Gichtanfall (aus Lexikon Medizin. Springer, Berlin 2004)

Intervallgicht: So bezeichnet man die asymptomatischen Phasen zwischen den akuten Gichtschüben. Anfangs folgen die Rezidive im Abstand von Jahren aufeinander. Dann werden die Intervalle immer kürzer, bis bleibende Läsionen an den Gelenken mit entsprechenden Dauerbeschwerden den Beginn der chronischen Gicht markieren.

Chronische Gichtarthritis und Tophi: Sie treten durchschnittlich 10 Jahre nach der ersten akuten Gichtattacke als Folge von Uratablagerungen in den Gelenken, gelenknahen Weichteilen, in Schleimbeuteln, Sehnen und im Knorpel auf. Häufiges Frühsymptom sind kleine Tophi am Ohrmuschelrand. Weitere Gichtknoten können sich an Fingern, Händen, auch in der Bursa olecrani, an Knien, Füßen und Zehen sowie an der Achillessehne entwickeln. Durch Uratansammlung in der Synovialis und am Gelenkknorpel kommt es zu einer chronischen **deformierenden Arthritis** mehrerer Gelenke mit Versteifungen und Deformierungen, bevorzugt an den Händen und Füßen, die äußerlich nicht von einer rheumatoiden Arthritis zu unterscheiden ist. Die Destruktion greift auf die gelenknahen Knochen über. Akute Gichtschübe werden nach dem Auftreten der chronischen Gelenkveränderungen seltener und meistens auch schwächer.

Nephropathie. Etwa 90% der Patienten mit Gichtarthritis weisen Zeichen einer Nierenbeteiligung (Albuminurie, Einschränkung der Konzentrationsfähigkeit, erhöhtes Serumkreatinin) auf. Vor Einführung der Hämodialyse starben 17–25% der Gichtkranken an Niereninsuffizienz. Zu differenzieren sind:
- chronische Uratnephropathie mit Ablagerung von Mononatriumurat im Interstitium und in den Papillen
- obstruktive Harnsäurenephropathie durch Präzipitation von Harnsäure in den Sammelrohren
- Bildung von Harnsäuresteinen in den extrarenalen harnableitenden Wegen.

Viele Gichtpatienten haben eine Hypertonie, die das Nierenleiden verschlimmert.

Diagnostik. Gichtverdacht besteht bei jeder akuten Monarthritis, besonders, wenn sie an den Füßen auftritt.

Labor: Im akuten Gichtanfall ist die Harnsäurekonzentration im Serum gewöhnlich auf >9 mg/dl erhöht. Normale Harnsäurewerte im Gichtanfall sind nur nach vorheriger Einnahme urikosurischer Pharmaka zu erwarten.

Die Sicherung der Diagnose gelingt durch polarisationsmikroskopischen Nachweis von Leukozyten mit Mononatriumurat-Kristallen in der Gelenkflüssigkeit (Abb. 5.15). Der Kristallnachweis kann bei chronischer Gicht in Punktaten aus Tophi geführt werden. Eine Harnsäureausscheidung im Urin >800 mg in 24 Stunden spricht für eine gesteigerte Harnsäureproduktion. Zur Gichtdiagnostik gehört auch die Untersuchung der Nierenfunktion.

Röntgen: Zeichen der chronischen Gicht sind subchondrale, wie ausgestanzt wirkende Läsionen an den Enden der Phalangen und taschenförmige Erosionen der Knochenkontur mit sklerosiertem überhängenden Rand. Den Defekten liegen Uratansammlungen im Knochen zugrunde. Im Übrigen ergibt die Röntgenuntersuchung die unspezifischen Zeichen der Gelenkschädigung. Gichttophi können im Verlauf der Erkrankung verkalken. Frische Erosionen neben verkalkten Tophi sind besonders charakteristisch.

Nach Konkrementen sollte sonographisch gesucht werden, da Röntgenkontrastmittel einen Gichtanfall auslösen können.



Abb. 5.15. Gelenkflüssigkeit mit Uratkristallen im Polarisationsmikroskop. Die gelb erscheinenden Kristalle liegen parallel, die blauen senkrecht zur Kompensationsachse. Die phagozytierenden Leukozyten sind teilweise schon zerfallen

Therapie.

Allgemeine Maßnahmen: Purinarme Kost, Alkoholbeschränkung, reichliche Flüssigkeitszufuhr, Kontrolle des Körpergewichts, möglichst keine Diuretika.

Maßnahmen bei asymptomatischer Hyperurikämie: Ausschaltung sekundärer Kausalfaktoren: Gewichtsreduktion bei Adipositas, Einschränkung des Alkoholkonsums. Wenn danach Serumkonzentrationen über 10 mg/dl weiterbestehen, ist eine Langzeitbehandlung mit Allopurinol oder einem Uricosuricum (Benzbromaron, Probenecid) indiziert.

Maßnahmen bei akuter Gichtarthritis: Sie erfordert eine möglichst früh einsetzende, **intensive antiphlogistische Therapie,** für die folgend **Mittel** zur Verfügung stehen:

- **Colchicin (Colchicum dispert®):** 1 mg oral alle 2 Stunden, bis zum Nachlassen der Schmerzen oder bis zum Auftreten von Übelkeit oder Diarrhö.
  Gesamtdosis: maximal 6 mg. Die **Wirkung des Colchicins** beruht darauf, dass es die Freisetzung von Mediatoren des Schmerzes und der Entzündung aus den Leukozyten hemmt.
  Kontraindikationen für Colchicin: hohes Alter, Schwächezustände, Herz-, Nieren- und Magen-Darm-Krankheiten, Neutropenie, Thrombopenie. Für viele Therapeuten ist Colchicin heute nicht mehr das Mittel der ersten Wahl.
- **Nichtsteroidale Antiphlogistika:** Wirken relativ schnell und lassen den Anfall bei 90% der Patienten in 4–5 Tagen abklingen. Zu bevorzugen sind Mittel mit kurzer Halbwertszeit: Indometacin (3×50 mg/Tag), Ibuprofen (2×400 mg/Tag), Diclofenac (2×100 mg/Tag).
- **Glukokortikoide:** Sind gut verträglich, wirken stark entzündungshemend und schmerzlindernd, allerdings erst nach einer Latenzzeit von mehreren Stunden.
  Dosierung: Initial 50 mg Prednison oral, danach schrittweise reduzieren. Alternativ können 80 mg Triamcinolon i.m. appliziert werden.

Maßnahmen bei chronischer Gichtarthritis: Es gelten die gleichen therapeutischen Prinzipien wie bei der rheumatoiden Arthritis. Zusätzlich ist eine **hypourikämische Langzeitbehandlung** indiziert, da Tophi reversibel sind.

Beim akuten Gichtanfall sind Urikosurika kontraindiziert, da sie Urate aus den Depots mobilisieren.

Gegen die Hyperurikämie stehen folgende **Mittel** zur Verfügung:

- **Allopurinol:** Es vermindert die Harnsäuresynthese durch Hemmung der Xanthinoxydase, die Hypoxanthin in Xanthin und Xanthin in Harnsäure überführt. Während Allopurinol nur eine Halbwertszeit von 3 Std. hat, beträgt diese für seinen gleich gut wirksamen Hauptmetaboliten, das **Oxipurinol,** 18–30 Std. Deshalb kommt man mit einer Einzeldosis pro Tag aus (100–300 mg). Die Uratausscheidung nimmt nicht zu.
  Indikation: Primäre Hyperurikämie (Uratausscheidung >800 mg/Tag), alle sekundären Hyperurikämien, auch zur Prophylaxe. Bei Gelenkmanifestationen Kombination mit

einem Urikosurikum zur Verkleinerung des Uratpools. **Nebenwirkungen:** Kopfschmerz, Müdigkeit, Schwindelgefühl, Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, insgesamt relativ selten. Zum Verzicht auf das Mittel zwingen allergische Reaktionen, die noch Monate und Jahre nach Therapiebeginn auftreten können (Fieber, Urtikaria, makulopapulöse und exfoliative Läsionen), etwa in 3% der Fälle bei Niereninsuffizienz.

- **Probenecid:** Steigert die renale Harnsäureausscheidung durch Hemmung der tubulären Uratrückresorption.
  Dosierung: Initial 2×250 mg/Tag, nach einer Woche 2×500 mg/Tag. Dazu 1500 ml Trinkmenge/Tag. Verliert an Wirksamkeit bei gleichzeitiger Einnahme von Thiaziden. pH-Wert des Urins auf 6,4–6,8 einstellen, um Konkrementbildung zu verhindern.
  Indikation: Bei einer Uratausscheidung <600 mg/Tag und normaler Nierenfunktion. Alternative bei Allopurinolintoleranz.
  Nebenwirkungen: Gastrointestinale Störungen (2%), allergische Hautreaktionen (4%).
- **Benzbromaron:** Hemmt die Uratrücksorption im proximalen Tubulus.
  Dosierung: Einmal täglich 50–100 mg, einschleichend mit reichlich Flüssigkeit. Auch bei eingeschränkter Nierenfunktion wirksam. Der pH-Wert des Urins ist mit Citratsalzen (Uralyt U®) auf 6,4–6,8 einzustellen.
  Indikationen: Zusammen mit Allopurinol bei tophischer Gicht, günstig bei Niereninsuffizienz mit Uratausscheidung <600 mg/Tag. Bei Chemo- und Radiotherapie zur Gichtprophylaxe.
  Nebenwirkungen: Diarrhöen, Blutbildveränderungen.

5.5.4 Enzymdefekte des Purinstoffwechsels

Lesch-Nyhan-Syndrom

Definition. X-chromosomal-übertragenes Erbleiden mit einem Defekt der Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (HGPRT), der zu Hyperurikämie, Gicht und neurologischen Ausfallserscheinungen führt.

Pathogenese. Der Ausfall der HGPRT hat eine starke Harnsäureüberproduktion zur Folge (▶ oben).

Klinik. Das schwere Krankheitsbild der betroffenen Knaben ist durch folgende Symptome gekennzeichnet: Geistige Retardierung, Spastizität, Choreoathetose, periodische zwanghafte Selbstverstümmelung (Abkauen von Fingern und Lippen), massive Hyperurikämie und Urikosurie mit Gichtarthritis, Tophi, Gichtniere und Nierensteinen. Die Pathogenese der neurologischen Manifestationen ist ungeklärt.

Therapie. Allopurinol in Kombination mit Benzbromaron. Die neuropsychiatrischen Symptome bessern sich nicht.

Genetische Varianten der PRPP-Synthase

Definition. Es handelt sich um verschiedene Mutanten, die alle mit einer Aktivitätssteigerung des Enzyms PRPP-Synthetase (▶ oben) verbunden sind und X-chromosomal vererbt werden.

Pathogenese. Die erhöhte Aktivität des Enzyms hat zur Folge, dass in den Zellen übernormale Konzentrationen von PRPP entstehen, die eine Zunahme der Neusynthese von Inosinsäure und damit eine Harnsäureüberproduktion bewirken.

Klinik. Die Patienten weisen schon im Kindesalter eine starke Hyperurikämie und Hyperurikosurie auf. Nierensteine entstehen bereits in der ersten Lebensdekade, Gichtmanifestationen an den Gelenken kurz nach der Pubertät. In manchen Familien kommt eine Assoziation mit Taubheit vor. Die Hyperurikämie ist mit Allopurinol zu behandeln.

5.6 Störungen des Porphyrinstoffwechsels

Struktur der Porphyrine
- Biosynthese von Häm (wichtiges Porphyrinderivat)

Störungen des Porphyrinstoffwechsels
Hepatische Porphyrien
- Akute intermittierende Porphyrie (AIP)
- Hereditäre Coproporphyrie (HCP)
- Porphyria cutanea tarda (PCT)

Erythropoetische Porphyrien
- X-chromosomale sideroblastische Anämie (XLSA)
- Kongenitale erythropoetische Porphyrie (Morbus Günther)
- Erythropoetische Protoporphyrie (EPP)

5.6.1 Struktur der Porphyrine

Die Porphyrine stellen zyklische Verbindungen aus 4 über Methinbrücken verknüpften Pyrrolringen dar, die unterschiedliche Seitenketten tragen und Farbstoffcharakter besitzen. Nach Chelatbildung mit Metallen werden sie zur prosthetischen Gruppe zahlreicher Chromoproteine.

Als Komponente des Hämoglobins, Myoglobins und einiger Zytochrome hat das **Porphyrinderivat Häm** eine besonders große Bedeutung.

Biosynthese von Häm

Porphyrien beruhen auf Störungen der Hämsynthese. Zu ihrem Verständnis ist es notwendig, die einzelnen Schritte der **Hämsynthese** zu kennen (Abb. 5.16):

- Startreaktion ist die Bildung von δ-Aminolävulinsäure (ALA) aus Succinyl-CoA und Glycin durch das mitochondrale Enzym ALA-Synthase.
- Danach verbinden sich je 2 Moleküle ALA unter der katalytischen Wirkung der zytosolischen ALA-Dehydratase zum Monopyrrol Porphobilinogen (PBG).
- Es folgt die lineare Verknüpfung von 4 PBG-Molekülen zum Hydroxymethylbilan durch das Enzym HBM-Synthase.
- Anschließend vollzieht die Uro-Synthase den Ringschluss zum Uroporphyrinogen III, das 4 Acetat- und 4 Propionat-Seitenketten trägt.
- Danach wird Uroporphyrinogen III von der Uro-Decarboxylase in Coproporphyrinogen III umgewandelt. Dabei gehen seine 4 Acetatgruppen in Methylgruppen über.
- Coproporphyrinogen III tritt in die Mitochondrien ein, wo es von der Copro-Oxidase in Protoporphyrinogen IX umgewandelt wird, dabei werden 2 der 4 Propionatketten zu Vinylgruppen dekarboxyliert.
- Schließlich geht aus dem Protoporphyrinogen IX unter Einwirkung der Proto-Oxidase, die dem Molekül 6 H-Atome entzieht, das Protoporphyrin IX hervor.
- Durch Insertion von einem Molekül Ferroeisen bildet die Ferrochelatase daraus das Häm.

Etwa 85% der Hämproduktion findet in den Erythroblasten des Knochenmarks statt. Der Rest wird überwiegend in der Leber gebildet, reguliert von der ALA-Synthase-1, die einer negativen Feedback-Regulation durch die Konzentration des freien Häms unterliegt. Sinkt die Hämkonzentration ab, nimmt die Aktivität der ALA-Synthase-1 zu und umgekehrt. Einen hohen Häm-Bedarf hat das mikrosomale Cytochrom P450, das für zahlreiche Hydroxylierungsreaktionen zuständig ist und durch diverse Pharmaka, deren Abbau es besorgt, induziert wird. Nimmt unter dem Einfluss dieser Medikamente der Hämverbrauch zu, steigt auch die Hämsynthese, eine große Gefahr für Patienten mit hepatischen Porphyrien. In den Erythroblasten wird die Hämsynthese von der ALA-Synthase-2 gesteuert. Auch sie wird durch überschüssiges Häm kaum gehemmt, aber durch Erythropoetin und verfügbares Eisen reguliert (gehemmt durch Eisenmangel).

Normalerweise verläuft die Hämsynthese so zügig, dass sich keine Zwischenprodukte anhäufen. Wenn es durch Enzymdefekte zum Rückstau von Uroporphyrinogen III und Coproporphyrinogen III kommt, können diese Metaboliten zu Uroporphyrin III bzw. Coproporphyrin III oxidiert und mit der Galle und dem Urin ausgeschieden werden.

Gemeinsam ist allen Formen der Porphyrie, dass der Bedarf an Häm trotz erschwerter Synthese weitgehend gedeckt wird. Nötigenfalls geschieht das durch eine starke kompensatorische Aktivitätssteigerung der ALA-Synthase, unter massiver Zunahme aufgestauter Metaboliten.

Störungen der Häm-Biosynthese spielen sich meistens entweder in der Leber oder in den Erythroblasten ab. Entsprechend wird zwischen hepatischen und erythropoetischen Porphyrien unterschieden.

5.6.2 Hepatische Porphyrien

Die akuten hepatischen Prophyrien sind durch schnell auftretende viszerale und neurologische Symptome gekennzeichnet. Die Erkrankten haben im Serum und Urin erhöhte Konzentrationen der Porphyrinvorstufen ALA und PBG, die von der Leber gebildet werden.

Akute intermittierende Porphyrie (AIP)

Ätiologie und Pathogenese. Die Patienten haben einen autosomal-dominant vererbten Defekt des Gens für die HMB-Synthase, der durch unterschiedliche Mutationen bedingt sein kann. Der in heterozygoter Form vorliegende Gendefekt reduziert die Aktivität der HMB-Synthase auf die Hälfte der Norm. Das pathologische Gen hat jedoch eine variable Expressivität, denn klinische Manifestationen treten durchschnittlich nur bei jedem dritten Merkmalsträger zutage. Zu klinischen Manifestationen kommt es, wenn sich ALA und PBG durch den Mangel an HMB-Synthase anhäufen. Das geschieht bei Aktivitätssteigerung der ALA-Synthase-1 in der Leber durch endogene oder exogene Faktoren, meistens wohl über einen gesteigerten Hämverbrauch des Zytochromsystems P450. Akute Attacken werden durch Alkohol, unterkalorische Ernährung, interkurrente Infekte, große chirurgische Eingriffe, Östrogene und diverse Pharmaka ausgelöst (Tab. 5.15).

Häufigkeit. Die Prävalenz der Merkmalsträger variiert zwischen 1 auf 100.000 und 10 auf 100.000 Einwohner. Am häufigsten ist die AIP in Skandinavien, England und Irland. Diese Daten basieren auf Feldstudien, bei denen ALA und PBG im Urin bestimmt wurden. Der genetische Defekt ist auf beide Geschlechter gleichmäßig verteilt. Von den klinisch aktiv Erkrankten sind jedoch 60–75% Frauen, wahrscheinlich durch Östrogene disponiert. Die ersten Symptome treten meistens in der 3. oder 4. Lebensdekade auf, beim weiblichen Geschlecht erst nach der Pubertät.

Klinik. Die Häufigkeit der akuten Attacken ist sehr unterschiedlich. Bei manchen Patienten treten sie im ganzen Leben nur 3-mal auf, bei anderen 3-mal pro Jahr. **Führendes Symptom** des akuten Anfalls sind in 85–95% der Fälle **moderate bis heftigste abdominale Koliken im Mittel- oder Unterbauch, ohne lokalen Druckschmerz und ohne Abwehrspannung**. Sie gehen mit Erbrechen und Obstipation bzw. Ileus einher. Das dramatische Beschwerdebild hat nicht selten zu unnötigen Laparotomien geführt. **Zweithäufigste Symptome** sind **neurologische** und **mentale Störungen** variabler Ausprägung. Bei 40–60% der Patienten kommt es zu mehr oder weniger starker Muskelschwäche, bevorzugt in den oberen Extremitäten, manchmal bis zur Lähmung der Atemmuskeln mit respiratorischer Insuffizienz. Im Verlauf kann

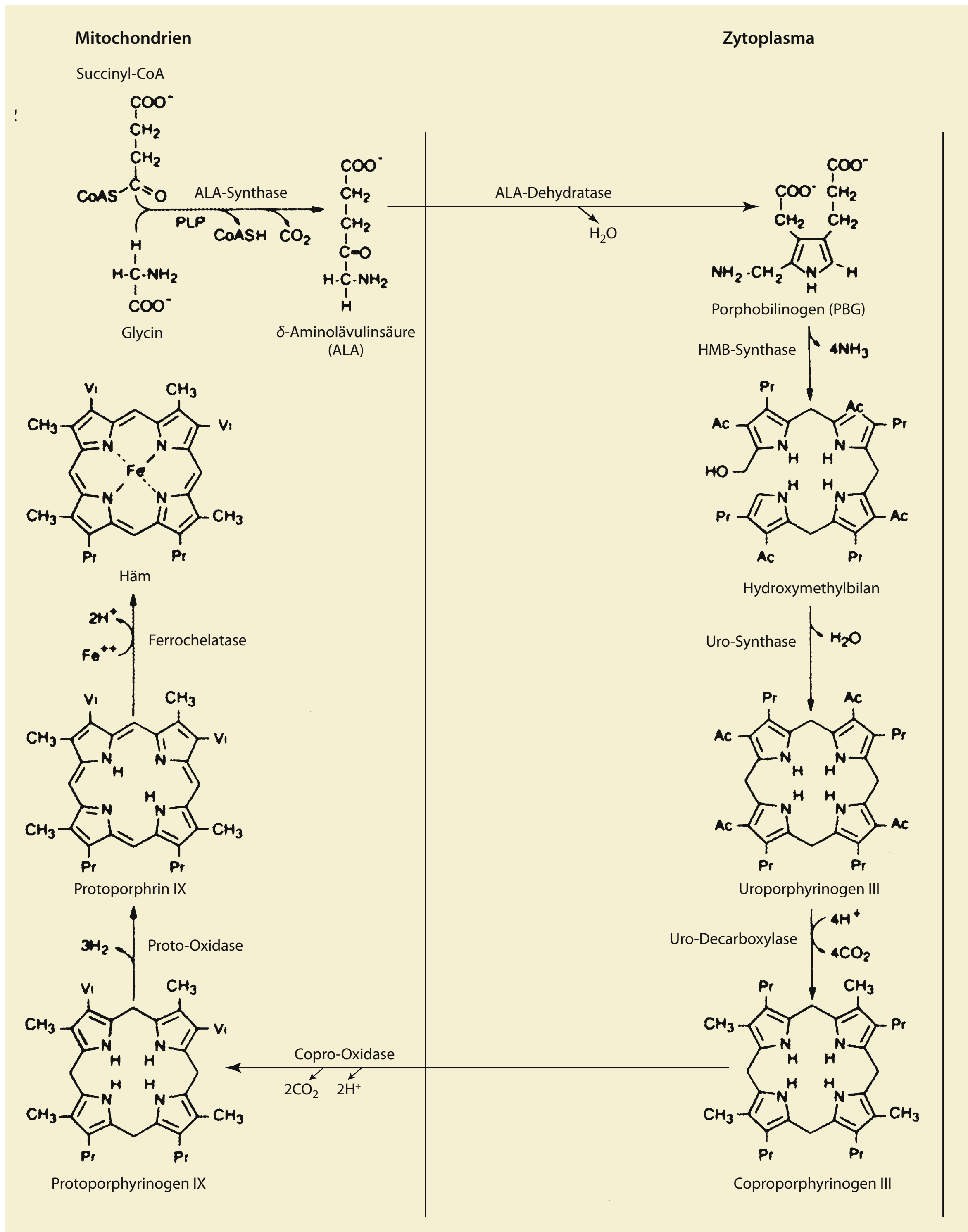


Abb. 5.16. Häm-Synthese (nach Rodak 2002)

Tabelle 5.15. Attackenauslösende Pharmaka bei akuter intermittierender Porphyrie, hereditärer Coproporphyrie und Porphyria variegata

Unsicher auslösend wirkende Pharmaka	Sicher auslösend wirkende Pharmaka
Barbiturate	Narkotika, Morphin
Sulfonamid-Antibiotika	Aspirin
Meprobamat	Acetaminophen
Glutethimid	Phenothiazine
Methyprylon	Penicilline u. Derivate
Ethchlorvynol	Streptomycin
Diphenylhydantoin	Glukokortikoide
Mephenytoin	Propranolol
Succinimide	Bromide
Carbamazepin	Insulin
Valproinsäure	Atropin
Pyrazolone	
Griseofulvin	
Ergotamine	
Synthetische Östrogene und Progestine	
Danazol	
Alkohol	
Nifedipin, Verapamil, Captopril	
Thiazide, Furosemid	

jeder Hirnnerv betroffen sein, auch der N. opticus. An zentralen Symptomen werden Unruhe, Verwirrtheit, Halluzinationen und generalisierte Krampfanfälle beobachtet. Als Ursachen werden eine neurotoxische Wirkung der ALA und ein Mangel an Häm im Nervengewebe diskutiert. Einer autonomen Neuropathie werden die häufigen Herz-Kreislauf-Störungen zugeschrieben: Hypertonie, Tachykardie, orthostatische Hypotonie, Herzrhythmusstörungen. Auch Fieber und Schweißausbrüche treten auf.

Diagnostik. Sie basiert auf dem Nachweis der erhöhten ALA- und PBG-Konzentration im Harn. Die Normalwerte für ALA oder PBG im 24-Stunden-Harn liegen unter 3 mg. Im Anfall steigt die Tagesausscheidung des PBG auf 50–200 mg, die des ALA etwa halb so hoch. Frisch gelassener Urin ist normal gefärbt, nimmt aber beim Stehen an der Luft eine dunkelbraune Farbe an, die durch die Oxidation von PBG zu Porphobilin entsteht. Im Intervall ist die Harnausscheidung beider Metaboliten mäßig aber deutlich erhöht. Merkmalsträger scheiden häufig vermehrt ALA und PBG aus. Sicher werden sie durch Bestimmung der HMB-Synthase in den Erythrozyten erfasst.

Differenzialdiagnose. Sie wird durch eine positive Familienanamnese, vorausgegangene Attacken und durch den unauffälligen Tastbefund des Abdomens erleichtert. Erschwert wird sie durch eine gelegentlich auftretende Leukozytose. Die Leberenzyme und sonstigen Laborparameter bleiben normal.

Therapie. Im akuten Stadium Glukose als Infusion (20 g/Std.) und per os. Bei ungenügendem Effekt mehrtägige Infusionen von Hämatin (Normosang®), das in den Zellen zu Häm wird. Gegen Tachykardie und Hypertonie helfen Betablocker. Im Übrigen symptomatische Behandlung, bei schweren abdominalen Schmerzen mit Opioiden. Wegen der Schwere der Krankheit besteht gewöhnlich eine Indikation zur Klinikeinweisung, zumal sich Paresen entwickeln können, die Intensivpflege und eine apparative Beatmung erfordern. Wenn die Attacke abklingt, gehen die Schmerzen innerhalb von Stunden zurück, die Lähmungen erst nach Tagen oder Wochen.

Hereditäre Coproporphyrie (HCP)

Bei dieser Form der hepatischen Porphyrie besteht ein autosomal-dominant erblicher Gendefekt der Copro-Oxidase, mit partiellem Mangel des Enzyms, das Coproporphyrinogen III in Protoporphyrinogen IX überführt. Die Häufigkeit ist unbekannt, da die Mehrzahl der Betroffenen asymptomatisch bleibt. Das aufgestaute Coproporphyrinogen III wird in Coproporphyrin III umgewandelt und stark vermehrt im Stuhl, aber auch im Harn ausgeschieden. Nur im akuten Schub erscheinen auch ALA und PBG im Harn vermehrt. Das klinische Bild der Anfälle mit gastrointestinalen und neuropsychiatrischen Symptomen gleicht dem der AIP. Als Unterscheidungsmerkmal kommt, bedingt durch endogene Porphyrinbildung, eine Photodermatose hinzu. Da der Defekt ein mitochondrales Enzym betrifft, muss die Enzymdiagnostik zur Sicherung der Diagnose an Lymphozyten oder Fibroblasten vorgenommen werden. Die Therapie ist die gleiche wie bei AIP.

Porphyria variegata (VP)

Ätiologie und Pathogenese. Ursache ist ein autosomal-dominanter Defekt der Proto-Oxidase mit verminderter Bildung von Protoporphyrin IX. Folglich wird vermehrt Protoporphyrinogen gebildet. Das daraus durch nichtenzymatische Oxidation entstehende Protoporphyrin zirkuliert im Blut und erscheint neben reichlich Coproporphyrin im Stuhl. Die gestörte Hämbildung führt zur Aktivierung der ALA-Synthase-1. Im akuten Schub enthält der Urin ALA, PBG, Copro- und Uroporphyrin.

Vorkommen. Hauptsächlich in Südafrika.

Klinik. Erkrankungsalter ist die 2. oder 3. Lebensdekade. Mit abdominalen Koliken und neuropsychiatrischen Symptomen gleichen die Attacken denen der AIP und HCP. Unterscheidungsmerkmal sind Schübe einer Photodermatose mit fragiler Haut, die auch isoliert auftreten können, nicht selten bei Leberaffektionen, weil dann die Coproporphyrinausscheidung über die Galle nachlässt. Es kommt zur Entzündung der lichtexponierten Stellen mit Blasen, Erosionen, Sekundärinfektionen, Narben und Pigmentierungen oder Depigmentierungen.

Therapie. Akute Attacken bedürfen der Infusionsbehandlung wie bei AIP und HCP. Zusätzlich ist sorgfältiger Lichtschutz nötig.

Porphyria cutanea tarda (PCT)

Ätiologie und Pathogenese. Von dieser häufigsten Form der Porphyrie gibt es den sporadischen Typ I und die familiären Typen II und III. Daneben kommt eine erworbene Variante vor, verursacht durch Vergiftung mit halogenierten Hydrocarbonsäuen (z.B. Dioxin). Bei allen besteht ein Mangel an Uro-Decarboxylase, dem Enzym, das den Übergang von Uroporphyrinogen III zu Coproporphyrinogen III katalysiert. Bei den Typen I und III betrifft dieser Defekt nur die Leber, bei dem autosomol-dominant übertragenen Typ II Leber und Erythrozyten. Das ist auch bei der sehr seltenen autosomal-rezessiv vererbten hepatoerythropoetischen Porphyrie (HEP) der Fall, die wegen einer Uro-Decarboxylase-Aktivität <10% schon im Kindesalter mit schweren Symptomen zutage tritt.

Es dominiert der sporadische Typ I, der meistens mit erhöhtem Alkoholkonsum oder einer eisenspeichernden alkoholischen Leberkrankheit assoziiert ist, auch mit Östrogenapplikation. Unter den Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose ist die Porphyrie jedoch selten. Die Eisenspeicherung könnte auf einem Mangel des Leberhormons Hepcidin beruhen, das die Eisenresorption aus dem Darm hemmt (▶ unter Hämochromatose).

Die PCT nimmt unter den hepatischen Porphyrien insofern eine Sonderstellung ein, als es trotz des Enzymdefektes nicht zu einer regulativen Steigerung der ALA-Synthase-Aktivität kommt. Die ALA-Konzentration im Urin kann leicht erhöht sein, die Bildung von Porphobilinogen ist jedoch normal. Damit entfallen die abdominalen und neuropsychiatrischen Manifestationen der AIP. Die PCT führt lediglich zu einer chronisch-rezidivierenden Photodermatose, bedingt durch die Bildung von Uroporphyrin III aus angehäuftem UPG III.

Klinik. Die Hautmanifestationen sind an lichtexponierten Stellen lokalisiert. Auf den leicht lädierbaren Handrücken Rötung, Blasenbildung, Verschorfung und narbige Abheilung (Abb. 5.17), im vorgealtert wirkenden Gesicht Rötungen, Braunpigmentierung und flächenhafte Narben (Abb. 5.18). Auch sklerodermieähnliche Indurationen kommen vor. Daneben bestehen beim Typ I die klinischen und laborchemischen Zeichen einer chronischen Leberaffektion mit erhöhtem Serumeisen und Ferritin. Das Risiko eines Leberzellkarzinoms ist erhöht. Der Urin ist durch Uroporphyrin III und heptacarboxylierte Porphyrine burgunder- bis braunrot verfärbt, bei normalen Konzentrationen von ALA und PBG. Die Intensität der Uroprophyrinurie korreliert mit dem Aktivitätsgrad der Photodermatose.

Therapie. In erster Linie Lichtschutz, auch mit Handschuhen. Vermeidung von Alkohol und Östrogenen. Mehrere Aderlässe zur Verminderung der Eisendepots führen oft zu länger anhaltenden Remissionen. Kleine Dosen Chloroquin (2-mal wöchentlich 125 mg) reduzieren den Uroporphyringehalt der Leber und bessern den klinischen Zustand, können aber hepatotoxisch sein.



Abb. 5.17. Hautveränderungen an den Händen bei Porphyria cutanea tarda (aus N. Zöllner: Innere Medizin. Springer, Heidelberg 1991)



Abb. 5.18. Hautveränderungen im Gesicht bei Porphyria cutanea tarda (aus Lexikon der Medizin. Springer, Berlin 2004)

5.6.3 Erythropoetische Porphyrien

X-chromosomale sideroblastische Anämie (XLSA)

Pathogenese. Der genetische Defekt betrifft das Gen der erythroiden ALA-Synthase und führt infolge gestörter Bildung von Protoporphyrin IX zur ineffektiven Erythropoese mit Eisenspeicherung in den Erythroblasten.

Klinik. Die Patienten sind männlichen Geschlechts. Sie erkranken schon im Kindesalter an refraktärer hämolytischer Anämie mit sekundärem Hypersplenismus, Blässe und Körperschwäche. Die

Anämie ist hyochrom und mikrozytär. Weißes Blutbild und Thrombozyten sind normal. Das Knochenmark ist vermehrt zellreich und enthält viele eisenspeichernde Erythroblasten (Sideroblasten). Die Prophyrinvorstufen im Urin und Stuhl sind wegen der normalen ALA-Synthase in der Leber und den übrigen Organen unauffällig. Mit der DNA-Analyse ist die Mutation der erythroiden ALA-Synthase direkt nachzuweisen.

Therapie. Versuch mit Pyridoxin (Vitamin B_6) in hohen Dosen. Pyridoxin ist der Cofaktor der ALA-Synthase, die im mutierten Zustand den Wirkstoff oft nur schwach bindet. Teilerfolge sind möglich. Ansonsten bleiben nur Transfusionen und Chelatbehandlung übrig.

Kongenitale erythropoetische Porphyrie (Morbus Günther)

Ätiologie und Pathogenese. Sehr seltener autosomal-rezessiv vererbter Defekt der Uro-Synthase, die Hydroxymethylbilan in Uroporphyrinogen III überführt. Aus Hydroxymethylbilan werden Uroporphyrin I und Coproporphyrin I (Isomere von Uroporphyrin III und Coproporphyrin III) in großen Mengen gebildet. Beide Porphyrine reichern sich im Knochenmark, in den Erythrozyten, im Plasma, Urin und Stuhl an. ALA- und Porphobilinogenausscheidung sind normal.

Klinik. Manifestation im ersten Lebensjahr mit Photodermatose, Rotfärbung der Zähne, intermittierender Hämolyse und dadurch bedingter Milzschwellung. Schon bald nach der Geburt Rotfärbung des Harns durch Porphyrinurie. Die Lichtschäden an der Haut führen allmählich zu Verstümmelungen an Fingern, Nase und Ohrmuscheln, auch zum Ektropium. Durch hohe Infektanfälligkeit kann im Kindesalter der Tod eintreten.

Therapie. Keine Sonnenexposition, Lichtschutz, bei ausgeprägter Hämolyse Besserung durch Splenektomie. Neuerdings waren Knochenmarktransplantationen erfolgreich.

Erythropoetische Protoporphyrie (EPP)

Ätiologie und Pathogenese. Autosomal-dominant vererbte Mutation des Ferrochelatase-Gens, die zum Aktivitätsmangel des Enzyms führt. Protoporphyrin IX, das nicht in Häm übergeführt werden kann, sammelt sich im Knochenmark, in den zirkulierenden Erythrozyten, im Plasma, in der Galle und im Fäzes an. Im Urin sind Porphyrin und Porphyrinvorstufen normal. In einigen Fällen entsteht durch Akkumulation von Protoporphyrin IX eine chronische Lebererkrankung, die zur Leberinsuffizienz führen kann. EPP ist die häufigste erythropoetische Porphyrie und nach PCT die zweithäufigste Porphyrie.

Klinik. Einige Merkmalsträger bleiben symptomlos. Bei den anderen beginnt in der Kindheit eine Lichtüberempfindlichkeit leichteren Grades mit Pruritus, Erythem und Ödem im Gesicht nach Sonneneinstrahlung. Es kann sich ein chronisches Solarekzem mit Lichenifizierung entwickeln. Blasenbildung, Narben und Hyperpigmentation sowie neurologische Symptome bleiben aus. Neben der erwähnten Leberschädigung kommen Gallensteine gehäuft vor.

Diagnostik. Durch Protoporphyrinnachweis in den Erythrozyten. Im Urin ist die Ausscheidung von ALA, PBG und Porphyrinen nicht gesteigert. Protoporphyrin IX wird infolge Wasserunlöslichkeit nur im Stuhl ausgeschieden.

Therapie. Sonnenschutzsalben sind ineffektiv. Die Lichttoleranz wird durch orales β-Karotin gesteigert. Zu Entlastung der Leber kann der enterohepatische Kreislauf von Protoporphyrin IX mittels Cholestyramin unterbunden werden.

6 Krankheiten des endokrinen Systems

6.1 Hypophyse und Hypothalamus

Hypophyse und Hypothalamus
Hormone und ihre Funktionen
Hormone der Adenohypophyse (ACTH, TSH, FSH, LH, PRL)
Hormone der Neurohypophyse (Vasopressin oder ADH und Oxytocin)

Krankheiten
Hypophysenadenome
Akromegalie
Prolaktinome
ACTH-sezernierende Adenome
TSH-sezernierende Adenome
Insuffizienz der Adenohypophyse
Unterfunktion der Neurohypophyse (zentraler Diabetes insipidus)
Überfunktion der Neurohypophyse – inadäquate ADH-Sekretion

6.1.1 Hormone der Adenohypophyse

Zusammen mit dem Hypothalamus übt der Hypophysenvorderlappen zentrale endokrine Kontrollfunktionen aus. Das Hypothalamus-Hypophysen-System ist in Abb. 6.1. schematisch dargestellt. Es wird im Einzelnen noch erläutert. Die Hormone der im Vorderlappen lokalisierten Adenohypophyse sind **Polypeptide** bzw. **Glykoproteine,** die im Plasma zirkulieren und mit spezifischen Rezeptoren an der Oberfläche der Zielzellen reagieren. Vier der sechs Haupthormone (ACTH, TSH, GH, Prolaktin) werden von gesonderten Zelltypen gebildet. Die Gonadotropine LH und FSH entstehen in der gleichen Zelle nebeneinander. Ein kleiner Prozentsatz der Vorderlappenzellen zeigt immunhistologisch keine Hormonsynthese. Die Funktion dieser Zellen ist ungeklärt. In der Ontogenese gehen die hormonbildenden Zelltypen aus einer pluripotenten hypophysären Stammzelle hervor. An der Ausdifferenzierung in die spezifischen Zelllinien sind verschiedene Transkriptionsfaktoren beteiligt, die man weitgehend identifizieren konnte.

Adrenocorticotropes Hormon (ACTH)

Chemie und Biosynthese: ACTH ist ein Peptid aus 39 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht (MG) von 4500. Es wird von basophilen kortikotrophen Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildet, die am funktionellen Zellpool einen Anteil von 20% haben. Die Muttersubstanz ist das Proopiomelanocortin (POMC), das durch die Prohormonkonvertase 1 in ACTH und einige weitere (opiode und melanotrope) Peptide gespalten wird und daher seinen Namen hat. Für den Menschen ist nur das Spaltprodukt ACTH relevant.

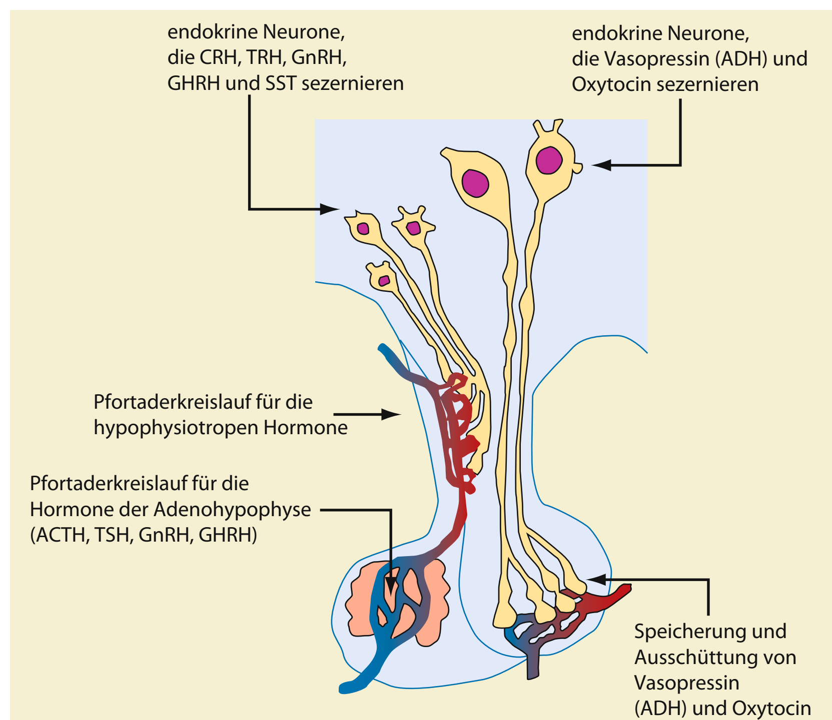


Abb. 6.1. Hypothalamus-Hypophysen-System

Sekretion: Sie erfolgt in etwa 40 Sekretionsschüben pro Tag, wobei die Sekretionsamplitude variiert. Die biologische Halbwertszeit des ACTH beträgt <10 Minuten. Minimal ist die Sekretionsrate zwischen 23 und 3 Uhr, beginnt um 4 Uhr zu steigen, erreicht gegen 7 Uhr ihr Maximum und fällt im Laufe des Tages ab.

Normalwerte im Plasma: 8 Uhr 9–52 ng/l, um 16 Uhr ungefähr die Hälfte des Morgenwertes.

Funktionen:

- **akut:** Stimulation der Synthese und Sekretion von Glucocorticoiden und Androgenen in der Nebennierenrinde (Zona fasciculata und reticularis)
- **chronisch:** Strukturerhalt der Nebennierenrinde durch Stimulation der DNA- und Proteinsynthese.

Ein **ACTH-Exzess** führt zur Nebennierenrindenhypertrophie. Die Aldosteronsekretion (Zona glomerulosa) wird durch ACTH nur permissiv gesteigert. Bei **ACTH-Mangel** ist die Aldosteronsekretion nicht gestört. **ACTH-Ausfall** bewirkt aber eine Atrophie der Zona glomerulosa mit sekundärem Aldosterondefizit. Das ACTH-Peptid schließt in den Sequenzen 1–13 das α-Melanozyten-stimulierende-Hormon (α-MSH) ein, das beim Menschen jedoch nicht abgespalten wird. Dank dieser Komponente stimuliert ACTH die Melanozyten, was die Hyperpigmentation der Haut bei primärer Nebennierenrindeninsuffizienz erklärt, die mit gesteigerter ACTH-Sekretion einhergeht.

Thyreotropes Hormon, Thyreotropin (TSH)

Chemie und Biosynthese: TSH ist ein Glykoprotein (MG 29000), das aus zwei Untereinheiten (α, β) besteht. Die α-Untereinheit ist identisch mit der von FSH und LH, die β-Untereinheit eine spezifische Komponente. Sezerniert wird TSH von den thyreotrophen Zellen, auf die 5% des funktionellen Zellpools der Adenohypophyse entfallen.

Sekretion: TSH wird pulsatil sezerniert, mit einem Puls alle 2–3 Stunden. Zwischen den Pulsen findet eine tonische Sekretion statt. Wegen der geringen Pulsamplitude und der langen Halbwertszeit des TSH (50 min) schwanken die Plasmakonzentrationen nur moderat. Sekretionsmaximum zwischen 21 und 5 Uhr. Die Sekretionsrate beträgt 100–400 IU/Tag.

Normalwerte im Serum: 0,27–4,2 µIU/ml.

Funktion: Stimulation der Schilddrüse zur Synthese und Sekretion der Schilddrüsenhormone. Außerdem übt TSH trophische Wirkungen auf die Schilddrüsenzellen aus.

Chronische Überproduktion führt zur Schilddrüsenhyperplasie.

Der TSH-Rezeptor an den Schilddrüsenzellen gehört zur Familie der G-Protein-gekoppelten (GPC)-Rezeptoren. Nach Bindung von TSH werden intrazellulär Adenylatcyclase und Phospholipase C aktiviert.

Gonadotropine: Follikelstimulierendes (FSH) und Luteinisierungshormon (LH)

Chemie und Biosynthese: Die Gonadotropine sind heterodimere Glykoproteine mit Molekulargewichten von 29000. Sie bestehen aus einer α-Untereinheit, die mit der des TSH identisch ist und einer für jede Substanz spezifischen β-Untereinheit. Die Gonadotropine werden von den gonadotrophen Zellen gebildet, die mit 10–15% an der funktionellen Zellpopulation des Vorderlappens beteiligt sind. Von jeder Zelle werden FSH und LH nebeneinander gebildet, doch können die Sekretionsraten beider Hormone erheblich voneinander abweichen. Benannt wurden die Gonadotropine nach ihrer Wirkung auf die Ovarien, als ihre Wirkung auf die Hoden noch nicht bekannt war.

Sekretion: Sie erfolgt pulsatil, wobei langsame Frequenzen die FSH-Sekretion steigern und die LH-Sekretion herabsetzen, während höhere Frequenzen das umgekehrte tun. Konzentrationsunterschiede im Plasma ergeben sich hauptsächlich aus den divergierenden Halbwertszeiten: FSH 3–4 h, LH 50 min. **Sekretionsraten:** FSH 140–280 IU/Tag, LH 600 IU/Tag.

Normalwerte im Serum:

- **FSH:**
  Männer: <15 mIU/ml
  Frauen:
  - Follikelphase: 3,5–12,5 mIU/ml
  - Lutealphase: 1,7–7,7 mIU/ml
  - Postmenopause: >20 mIU/ml.
- **LH:**
  Männer: 1,7–8,6 mIU/ml
  Frauen:
  - Follikelphase 2,4–12,6 mIU/ml
  - Lutealphase 1–11,4 mIU/ml.

Die Regulation der Gonadotropinsekretion erfolgt durch das gemeinsame Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) des Hypothalamus und durch die Gonadenhormone (▶ unten).

Funktion beim Mann: Funktion des LH ist die Stimulation der Synthese und Sekretion des Testosterons durch die Leydig-Zellen, die im Hoden zwischen den Samenkanälchen liegen. Der LH-Rezeptor der Leydigzellen gehört zu den G-Protein-gekoppelten Membranrezeptoren. Second Messenger sind cAMP und Phospholipase C. Das gebildete Testosteron diffundiert in die Samenkanälchen, stimuliert dort die Spermatozyten I. Ordnung zur 1. Reifeteilung und im Zusammenwirken mit FSH die weitere Spermatogenese. Darüber hinaus prägen Testosteron und sein in der Peripherie entstehendes Reduktionsprodukt Dihydrotestosteron (DHT) die primären und sekundären männlichen Geschlechtsmerkmale aus.

Angriffspunkt des FSH sind die **Sertolizellen** in der Wand der Samenkanälchen (Ductuli seminiferi), die dort mit ihren verzweigten Plasmafortsätzen die Vorstufen der Spermien eng umschließen, sie ernähren und zur Ausreifung bringen (Abb. 6.2). Zu dieser Funktion werden sie durch FSH stimuliert, das mit spezifischen G-Protein-gekoppelten FSH-Rezepto-

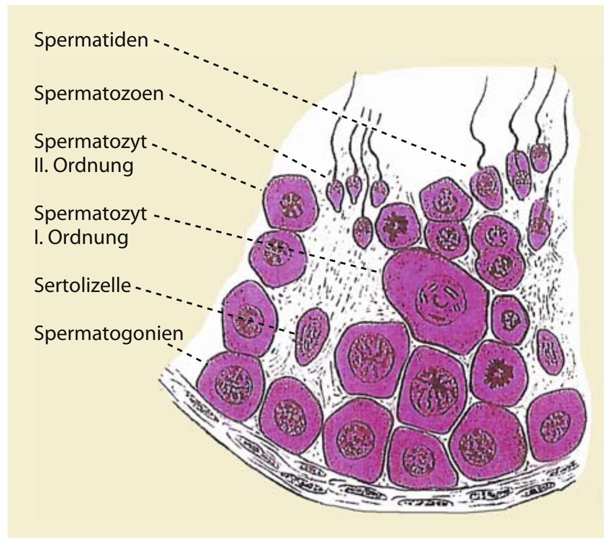


Abb. 6.2. Spermatogenese in den Samenkanälchen. Die Spermatogonien wachsen zu großen Spermatozyten I. Ordnung heran, aus denen durch die 1. Reifeteilung die Spermatozyten II. Ordnung hervorgehen. Aus diesen entstehen durch die 2. Reifeteilung haploide Spermatiden, die zu Spermatozoen (Spermien) ausreifen

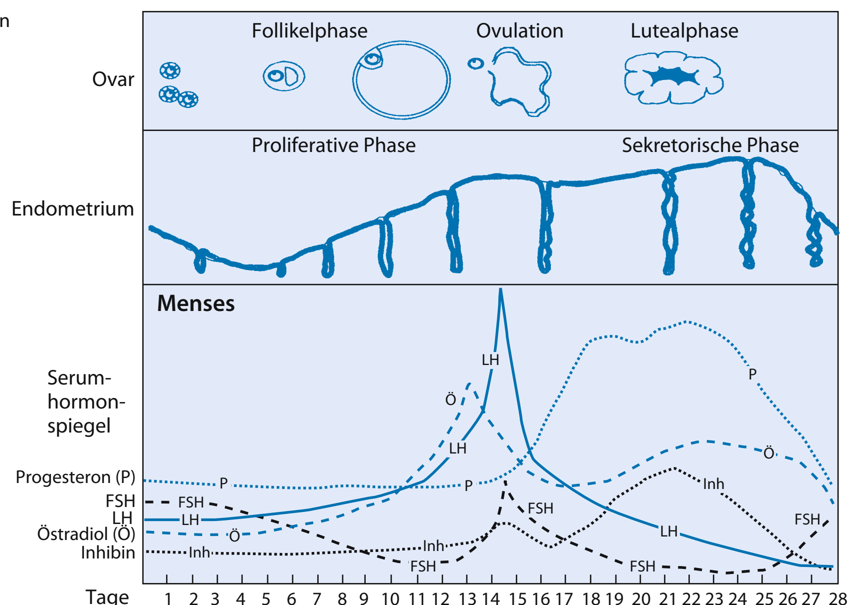
ren an der Membran der Sertolizellen reagiert. Second Messenger ist cAMP, das über die Aktivierung von Proteinkinasen die Synthese diverser Proteine stimuliert. Zu diesen gehört das androgenbindende Protein (ABP), dem die Aufgabe zufällt, das aus den Leydig-Zellen diffundierte Testosteron zu binden und in den Samenkanälchen anzureichern. Ein weiteres Protein ist die Aromatase. Sie wandelt einen kleinen Teil des Testosterons in das Östrogen β-Östradiol um, das für die Spermatogenese essenziell ist.

Funktion bei der geschlechtsreifen Frau: FSH und LH steuern gemeinsam den Menstruationszyklus und die damit verbundenen Veränderungen an Ovarien und Uterus (Abb. 6.3).

Die frühen Stadien der Follikelreifung (primärer, sekundärer und tertiärer Follikel) vollziehen sich ohne hormonellen Einfluss. Dieser beginnt mit dem Graaf-Follikel, einer kleinen flüssigkeitsgefüllten Blase mit einer Wand, deren innere Schicht aus den Granulosazellen besteht, die sich an einer Stelle zu dem eitragenden Hügel (Cumulus oophorus) erhebt und nach außen von einer Basalmembran begrenzt wird. Die äußere Schicht bilden die in eine innere und äußere Zone gegliederten Thekazellen (Theca interna und externa), die LH-Rezeptoren tragen. Die Granulosaschicht hat die Aufgabe, der Eizelle Nähr- und Wirkstoffe zuzuführen und ihr das starke Größenwachstum während der Follikelreifung zu ermöglichen.

FSH ist der Promotor der Follikelreifung und greift dazu an den Granulosazellen an, die exklusiv mit den G-Protein-gekoppelten FSH-Rezeptoren besetzt sind. Deren Anzahl wird durch FSH selbst vermehrt. FSH induziert in der späteren Follikelphase an den Granulosazellen die Ausbildung von LH-Rezeptoren. Dadurch kann LH in den letzten Reifungsschub der Follikel eingreifen. Die Granulosazellen sezernieren auch das Östradiol, können aber nur die letzten Schritte der Synthese durchführen. Als Prohormon benötigen sie Androstendion, das in den benachbarten Zellen der Theca interna durch die Induktionswirkung von LH gebildet wird und herüberdiffundiert. Für den Abschluss der Östradiolsynthese sind die Granulosazellen mit dem Enzym Aromatase ausgestattet. An der Östrogensynthese sind also zwei

Abb. 6.3. Menstruationszyklus (Erläuterungen im Text)



Zelltypen und beide Gonadotropine beteiligt. Östradiol trägt wesentlich zur Reifung der Eizelle bei.

In den ersten Tagen eines neuen Zyklus wird aus mehreren Follikeln einer zum weiteren Wachstum und zur Ovulation selektioniert. Die Proliferation dieses Follikels wird durch FSH gesteuert, dessen Spiegel zunächst ansteigt und zur Mitte der Follikelphase wieder absinkt. Dafür ist das von den Granulosazellen gebildete Inhibin B verantwortlich, das hemmend auf die Hypophyse wirkt. In der späten Follikelphase verschwindet es wieder. Mit dem Follikelwachstum nimmt die Sekretion des LH und damit die Östradiolproduktion zu. Nach der Induktion von LH-Rezeptoren an den Granulosazellen tritt eine rasche finale Größenzunahme des Follikels ein. Die Ovulation wird gegen Zyklusmitte durch einen rapiden Anstieg der Östradiolkonzentration im Blut getriggert. Er bewirkt einen sprunghaften massiven LH-Anstieg, der den Eiausstoß aus dem Follikel und die Bildung des Corpus luteum herbeiführt.

Nach der Follikelruptur proliferieren Fibroblasten und Kapillaren aus dem umgebenden Stroma und führen zu deren rascher Vaskularisierung. Die Granulosazellen können nun ebenso wie die Theca interna reichlich LDL-Cholesterin aus dem Blut aufnehmen. Der hohe Cholesteringehalt der lutealen Granulosa- und Thekazellen erzeugt die typische Gelbfärbung des Corpus luteum. Unter der Induktionswirkung des LH kommt in den Granulosazellen eine intensive Progesteronsynthese in Gang (40 mg/Tag), die den Progesteronspiegel im Blut stark ansteigen lässt. Deutlich, aber weniger stark nimmt das Östradiol im Blut zu, da die lutealen Thekazellen das Prohormon Androstendion vermehrt bilden. Im Verlauf der postovulatorischen Phase, die 14 Tage dauert, sinkt der LH-Spiegel kontinuierlich, der des FSH etwas schneller. Dabei spielt die negative Rückkoppelung durch die Hormone und das Inhibin A eine Rolle. Gegen Ende des Zyklus kommt es zur Regression des Corpus luteum, wahrscheinlich durch Apoptose. Parallel dazu sinken die Konzentrationen von Progesteron und Östrogen ab. Erst final setzt ein FSH-Anstieg ein, der die Selektion des Follikels für den nächsten Zyklus bewirkt.

Das in eine basale und funktionelle Schicht gegliederte Endometrium unterliegt während des Zyklus hormonabhängigen Veränderungen. In der Follikelphase wird die funktionelle Schicht durch Östradiol zur Proliferation gebracht, in der Lutealphase durch Progesteron zur Sekretion. Gegen Ende der Lutealphase kommt es in der funktionellen Schicht des Endometriums wegen der absinkenden Hormonspiegel zur leukozytären Infiltration und Arteriolenkontraktion. Am 14. Tag nach der Ovulation bzw. 28 Tage nach Zyklusbeginn setzt unter Blutabgang die Abstoßung der funktionellen Schicht ein.

Im Falle einer Befruchtung der Eizelle in Zyklusmitte, bildet sich das Corpus luteum nicht zurück. An die Stelle des LH tritt das von den Trophoblasten sezernierte Hormon Choriongonadotropin (HCG), das mit dem LH-Rezeptor reagiert und das Corpus luteum unter Vergrößerung auf das Doppelte zur gesteigerten Sekretion von Progesteron und Östradiol stimuliert. Die Funktion des Corpus luteum erlischt, wenn die Plazenta etwa 7 Wochen nach der Fertilisation allein die Hormonproduktion übernimmt. Bis zum Ende der Schwangerschaft steigen die Blutspiegel von Progesteron und Östrogenen erheblich an. FSH und LH bleiben während dieser Zeit supprimiert.

In der Menopause sind FSH- und LH-Konzentration des Plasmas deutlich erhöht, während die Östrogenkonzentration um 90–95% gesunken ist. Der Anstieg der Gonadotropinspiegel entsteht hauptsächlich durch Abnahme der Feedback-Hemmung des Östrogens auf die GnRH-bildenden Zellen im Hypothalamus.

Prolaktin (PRL)

Chemie und Biosynthese: PRL ist ein Polypeptid aus 199 Aminosäuren (MG 23000), das auch in dimerer Form (big PRL) und in polymeren Formen zirkuliert. Das monomere PRL hat die höchste Bioaktivität. Gebildet wird PRL von den laktotrophen Zellen des Hypophysenvorderlappens, die 15–25% seiner funktionellen Zellen ausmachen.

Sekretion: PRL wird während 24 Stunden episodisch in 4–14 Pulsen sezerniert, von denen jeder 67–76 Minuten dauert. Am höchsten sind die Spiegel während des Nachtschlafes, am niedrigsten zwischen 10 und 12 Uhr. Die Halbwertszeit im Blut variiert zwischen 26–47 Minuten.

Normalwerte im Serum: 4,4–21,4 ng/ml bzw. 98–456 mIU/l.

Funktion: In der Schwangerschaft bewirkt Prolaktin zusammen mit Östradiol, Progesteron, Insulin und Cortisol das Wachstum der Brüste und der Brustdrüsen. Von der 5. Woche an bis zum Schwangerschaftsende steigt der Prolaktinspiegel auf das 10–20fache. Die Milchsekretion bleibt aber durch einen Hemmeffekt der Östrogene unterdrückt. Die Laktation setzt erst post partum ein, wenn Östrogen- und Progesteronspiegel abgefallen sind. Prolaktin stimuliert die Laktation jetzt durch Induktion der Milchproteinsynthese und wird während der ganzen Stillzeit vermehrt gebildet. Die Anregung zur gesteigerten Prolaktinsekretion geht von der mechanischen Reizung der Brustwarzen aus. Durch die Hyperprolaktinämie wird die Sekretion von FSH und LH gehemmt. Es kommt zur Amenorrhoe und damit zur physiologischen Konzeptionsverhütung in der Stillperiode der Frau.

Der Prolaktinrezeptor gehört zur Zytokin-Rezeptor-Superfamile. Er wird auch in der Hypophyse, ferner in Ovarien, Testes, Nebennierenrinde und anderen Organen exprimiert. Der Prolaktinrezeptor induziert die Phosphorylierung von Tyrosinresten in Proteinen. Die Milchproduktion wird durch eine Kaskade intrazellulärer Reaktionen stimuliert.

Wachstumshormon

Synonyme: growth hormone (GH), Somatotropin (STH) oder somatotropes Hormon (STH).

Chemie und Biosynthese: Das Wachstumshormon ist eine Polypepidkette aus 191 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von 22000. Bei einer Variante, die 10% der produzierten Hormonmenge ausmacht, fehlen die Aminosäuren 32–46 (MG

20000). Gebildet wird STH von den somatotrophen Zellen, die mit 35–45% den größten Anteil am funktionellen Zellpool des Hypophysenvorderlappens haben.

Sekretion: Das Sekretionsprofil des Wachstumshormons ist pulsatil. Es wird durch die Hypothalamuspeptide GH-RH (growth hormone releasing hormone) und Somatostatin gesteuert (▶ unten). Einen stimulierenden Einfluss hat auch das gastrointestinale Peptid Ghrelin, das zugleich die Nahrungsaufnahme steigert und damit Nährstoffe für Wachstum und Stoffwechsel zuteilt. Eine negative Feedbackhemmung erfolgt durch den Insulin-like Growth Factor I (s. unten). Die 24-Stunden-Produktion von GH beträgt beim erwachsenen Mann 0,25–0,52 mg/m^2. Das sind nur 30% des in der Pubertät gefundenen Wertes. **Normalwerte im Serum bei Erwachsenen:** <1–7 µg/l.

Etwa 45% des zirkulierenden Wachstumshormons sind an ein **Wachstumsbindungsprotein (GHBP)** gebunden , das für GH hohe Spezifität und Affinität, aber nur relativ geringe Kapazität besitzt. Es handelt sich um die proteolytisch abgespaltene extrazelluläre Domäne des GH-Rezeptors der Zielzellen. Ein zweites Protein, ohne Beziehung zum Rezeptor und mit niedriger GH-Affinität, bindet 5–10% des zirkulierenden Hormons. Die Bindungsproteine hemmen die glomeruläre Filtration des GH und verlängern dadurch seine Halbwertszeit im Plasma, die annähernd 20 min beträgt.

GH reagiert mit einem spezifischen Rezeptor an den Leberzellen, der auch in einigen Geweben, darunter im Muskel- und Fettgewebe vorhanden ist. Die Bindung an den Rezeptor führt über die Aktivierung einer Tyrosinkinase zur Phosphorylierung intrazellulärer Signalmoleküle.

Funktionen: Hauptfunktion des GH ist die **Stimulation des Längenwachstums** durch seine Wirkung auf das Knorpel- und Knochengewebe. Sie beinhaltet die Steigerung des Epiphysenwachstums und der enchondralen Knochenbildung. Die GH-Abhängigkeit des Wachstums beginnt in der postnatalen Periode und dauert bis zum Abschluss des Längenwachstums. Das Fehlen des GH in diesem Lebensabschnitt führt zum Zwergwuchs.

Daneben hat GH die Funktion eines anabolen Hormons. Es **steigert den Aminosäurentransport in die Muskelzellen** und bewirkt durch **Stimulation der Proteinsynthese** eine Zunahme der Muskelmasse und Muskelkraft. Zur Energiegewinnung mobilisiert es durch Stimulation der Lipolyse das Depotfett, vor allem im abdominalen Bereich. Parallel dazu hemmt GH den Glukosetransport in die Körperzellen und die Lipogenese. Die Herabsetzung der Glukoseutilisation wirkt der Gluconeogenese aus Proteinen entgegen und stellt einen insulinantagonistischen und potenziell diabetogenen Effekt dar. Der in der Wachstumsphase besonders wichtige anabole Effekt des GH dauert im Erwachsenenalter an, wenn auch entsprechend der verminderten GH-Produktion mit geringerer Intensität. GH-Mangel bei hypophysären Erkrankungen führt zu abdominalem Fettansatz, Reduzierung der Muskelmasse und Nachlassen der Leistungsfähigkeit. Eine GH-Substitution ist aber meistens nicht notwendig, sofern weitere Hormondefizite ausgeglichen werden.

Insulin-like Growth-Factors (IGF)

GH übt seine Wirkungen auf Wachstum und Stoffwechsel nur zum Teil auf direktem Wege aus. Viele Effekte werden durch den Insulin-like Growth Factor I (IGF-I) vermittelt, dessen Bildung überwiegend in der Leber erfolgt und durch GH induziert wird. Bereits 1957 hatte man im Serum hypophysektomierter Ratten nach GH-Applikation einen Serumfaktor nachgewiesen, der den Einbau von Sulfat und Thymidin in den Knorpel steigerte und im Gegensatz zu GH auch in vitro wirksam war (»Sulfation factor«). Später stellte sich heraus, dass diese Substanz zu den insulinähnlichen Faktoren des normalen Serums gehört, die an ihrer blutzuckersenkenden Wirkung nach Immunpräzipitation des Insulins erkannt wurden. Es handelt sich um zwei insulinähnlich strukturierte Peptide, IGF-I und IGF-II. Beide sind Wachstumsfaktoren, aber nur IGF-I ist GH-abhängig. IGF-I ist für das fetale und postnatale Wachstum wichtig. Während der Embryonalzeit wird die IGF-I-Bildung durch das Plazentalaktogen induziert. In der Pubertät induzieren die Sexualhormone eine starke Steigerung der IGF-I-Produktion. IGF-II ist als Wachstumsfaktor hauptsächlich während der embryonalen Entwicklung wirksam. Welchen Regulationsmechanismen es unterliegt, ist noch nicht geklärt.

Der Rezeptor für IGF-I, der dem Insulinrezeptor ähnelt, wurde in allen Geweben mit Ausnahme der Leber identifiziert. Er reagiert auch mit IGF-II und vermittelt die mitogenen und metabolischen Wirkungen von beiden Wachstumsfaktoren. Nach Ligandenbindung wird eine an den Rezeptor gekoppelte Tyrosinkinase aktiviert. Der IGF-II-Rezeptor hat eine abweichende Struktur und bindet nur IGF-II. Da ein Knockout dieses Rezeptors im Tierexperiment zu exzessivem Wachstum führt, dürfte er im IGF-System wachstumshemmende Aktionen vermitteln.

Beim Längenwachstum scheint zuerst eine direkte Einwirkung von GH auf Chondrozyten-Progenitorzellen stattzufinden, die nach der Differenzierung zu Chondrozyten durch selbst exprimiertes und zirkulierendes IGF-I zur klonalen Expansion stimuliert werden. An der weiteren Reifung in der Wachstumsplatte nehmen IGF-I, GH, Sexualhormone und T_3 (Trijodthyronin) teil.

Die Aktivierung der Lipolyse und die insulinantagonistische Hemmung der Glukoseutilisation stellen offenbar direkte GH-Effekte dar. Denn die intravenöse Injektion von IGF-I, das auch mit dem Insulinrezeptor reagiert, bewirkt eine Blutzuckersenkung. Über das Zusammenspiel von GH und IGF-I, auch bei den anabolen Wirkungen, bestehen noch Unklarheiten. Therapeutische Studien an Kindern mit GH-Mangel haben gezeigt, dass der Wachstumseffekt von IGF-I dem von exogenem GH deutlich unterlegen ist.

Hinzuweisen ist noch auf die Bedeutung IGF-bindender Proteine (IGFBP), von denen es 6 verschiedene gibt. Im Plasma sind 80% des IGF-I und IGF-II an IGFBP-3 gebunden, dessen Produktion in der Leber durch GH induziert wird. Überwiegend zirkuliert ein Komplex aus IGF-I, BP-3 und einer säurelabilen Untereinheit (ALS), die ebenfalls unter GH-Einfluss in der Leber gebil-

det wird. Die Transportproteine verlängern die Halbwertszeit des IGF-I Plasma und setzen den Wachstumsfaktor direkt an den Zielzellen ab. Der Dreierkomplex wird zuvor durch Proteasen gespalten. Das erscheint wichtig, da IGF-1 zum intakten BP-3 größere Affinität hat als zum IGF-I-Rezeptor. IGFBP-3 ist selbst bioaktiv. Es wird an eigene Membranrezeptoren gebunden und kann proliferationshemmend wirken, auch auf Karzinomzellen. Die enge GH-Abhängigkeit der IGFBP-3-Produktion der Leber erlaubt es, die Bestimmung des IGFBP-3 im Serum zum Nachweis eines GH-Mangels einzusetzen.

6.1.2 Kontrolle der Adenohypophyse

Hypothalamische Kontrolle durch hypophysiotrope Hormone

Die hormonbildenden Neurone des Hypothalamus erhalten direkt oder indirekt Informationen von der Hirnrinde, dem limbischen System, dem Thalamus, dem retikulären aszendierenden System und dem Rückenmark. Sie werden dadurch bei der Reaktion des Organismus auf äußere und innere Umwelteinflüsse zur Schaltstelle zwischen ZNS und hormonalem System. Zur Feedbackkonrolle ihrer sekretorischen Aktivität besitzen die neuroendokrinen Zellen spezifische Rezeptoren für die unter ihrer Einwirkung gebildeten Hormone der endokrinen Drüsen.

Die Fortsätze der verschiedenen endokrinen Neurone enden in der Eminentia mediana, dicht oberhalb des Hypophysenstiels. Hier werden die Hormone in ein von den oberen Hypophysenarterien gespeistes Kapillarnetz sezerniert, das in langen portalen Venen zusammenfließt, die durch den Hypophysenstiel zum Vorderlappen ziehen und dort einen zweiten Kapillarplexus bilden. Aus diesem gelangt das Blut über die seitlichen Hypophysenvenen zum Sinus cavernosus. Der Transport der hypophysiotropen Hormone vom Hypothalamus zur Adenohypophyse erfolgt also durch ein kleines Pfortadersystem. Es stellt die einzige Verbindung zwischen beiden Organen dar, denn nervale Kommunikationen sind nicht vorhanden. Innerviert wird die Adenohypophyse lediglich durch postganglionäre Sympathikusfasern aus den zervikalen Ganglien.

Vom Dopamin und Somatostatin abgesehen, werden die hypophysiotropen Hormone als **Releasinghormone** bezeichnet. Ihre Wirkung erstreckt sich jedoch nicht nur auf die Freisetzung, sondern auch auf die Synthese der Hypophysenhormone.

Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH)

Chemie und Biosynthese: CRH ist ein Peptid aus 41 Aminosäuren (MG 4670). Es wird aus einem Prä-Prohormon von 196 Aminosäuren durch zwei Prohormonconvertasen freigesetzt. Gebildet wird CRH im Hypothalamus von den parvizellulären Neuronen des Nucleus paraventricularis. Viele CRH-Neurone co-sezernieren Vasopressin (ADH), das synergistisch mit CRH die ACTH-Sekretion steigert.

Sekretion: Man hat angenommen, dass der zirkadiane Rhythmus der ACTH- und Cortisolsekretion durch eine synchrone Sekretion von CRH zustande kommt. Nach Tierexperimenten scheint das aber nicht der Fall zu sein. Bei CRH-Knockout-Mäusen genügte eine konstante Infusion von CRH, um den zirkadianen Rhythmus der Corticosteronsekretion wiederherzustellen.

Funktion: CRH stimuliert die Freisetzung von ACTH aus der Adenohypophyse, der prompt die Sekretion von Cortisol und anderen adrenalen Steroiden folgt. Es steigert auch die ACTH-Synthese. Dazu reagiert CRH mit dem spezifischen Rezeptor CRH-R1 der kortikotrophen Zellen, der Protein-G-gekoppelt ist und nach der Lingandenbindung die Adenylatcyclase aktiviert. Eine akute Ausschüttung von CRH und Vasopressin mit entsprechender Aktivierung der Hypophysen-Nebennieren-Achse erfolgt als Reaktion auf physischen und psychischen Stress (Pyrogene, Operationen, Hypoglykämie, körperliche Anstrengung und schwere emotionale Traumen).

Immunhistochemisch wurde CRH auch in extrahypothalamischen Hirnregionen nachgewiesen (Thalamus, Hirnrinde, Kleinhirn, Pons, Medulla, Rückenmark), wo es wahrscheinlich Transmitterfunktion hat. Im Tierversuch rief die CRH-Infusion in das Ventrikelsystem als Stresssymptome bekannte Phänomene hervor: Sympathikusstimulation mit entsprechenden Kreislaufeffekten, Stimulation der Atmung, Verhaltens- und Stimmungsänderungen, Anorexie, Herabsetzung der reproduktiven Funktion und der GH-Sekretion. Danach scheint CRH eine integrierte Stressantwort zu vermitteln.

Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH)

Chemie und Biosynthese: TRH ist ein Tripeptid (MG 362), von dem 6 Kopien aus dem Prä-Prohormon herausgespalten werden, das 242 Aminosäuren hat. Die Bildung erfolgt durch parvizelluläre Neurone im Nucleus paraventricularis des Hypothalamus, nahe den Neuronen, die CRH produzieren.

Sekretion: Wahrscheinlich entspricht das Sekretionsmuster des TRH dem des TSH mit schmalen Peaks alle 90–180 Minuten und einem Maximum zwischen 21 und 5 Uhr. Nach Ausschaltung des TRH bleibt eine basale TSH-Sekretion mit herabgesetzten Plasmakonzentrationen von TSH, T_3 und T_4 bestehen.

Funktion: TRH stimuliert die Sekretion und Synthese des TSH. Nach intravenöser TRH-Injektion steigen die Serumkonzentrationen von TSH und T_3 innerhalb weniger Minuten deutlich. Der T_4-Anstieg ist wegen des großen T_4-Pools schwächer. TRH reagiert mit den spezifischen Protein-G-gekoppelten TRH-Rezeptoren der thyreotrophen Zellen der Adenohypophyse. Dabei wird Phospholipase C aktiviert und intrazelluläres Calcium freigesetzt. TRH steigert auch die Prolaktinsekretion, ist aber an der physiologischen PRL-Regulation nicht beteiligt.

Außerhalb des Hypothalamus sind TRH und TRH-Rezeptoren in vielen Hirnregionen nachzuweisen, was für eine Transmitterfunktion des TRH spricht.

Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)

Chemie: GnRH ist ein Peptid aus 10 Aminosäuren. Das Vorläuferprotein, aus dem es abgetrennt wird, hat 92 Aminosäuren. Die GnRH-bildenden Neurone liegen etwas verstreut in der vorderen, medialen und periventrikulären Region des Nucleus paraventricularis.

Sekretion: GnRH wird in rhythmischen Impulsen sezerniert und induziert auf diese Weise die pulsatile Sekretion von LH und FSH (► oben). Die gonadotrophen Hypophysenzellen besitzen einheitliche G-Protein-gekoppelte GnRH-Rezeptoren. Die Hormonbindung führt zur Aktivierung der Phospholipase C und zur intrazellulären Freisetzung von Calcium. Die Anzahl der Rezeptoren nimmt mit der GnRH-Stimulation zu und sinkt erheblich, wenn diese abfällt.

Funktion: GnRH stimuliert die Sekretion und Synthese der Gonadotropine LH und FSH, die beide von denselben Zellen gebildet werden. Höhere Frequenzen der Sekretionspulse begünstigen die Sekretion von LH, während bei niederen Frequenzen die FSH-Sekretion zunimmt. Bei langsamer Pulsation wird FSH auch stärker glykolisiert und damit seine Halbwertszeit im Blut erhöht. Die pulsatile Sekretionsform ist für den Stimulationseffekt des GnRH auf die gonadotrophen Zellen entscheidend. Bei konstanter GnRH-Sekretionsrate findet keine Stimulation statt. Mit synthetischen GnRH-Analoga (modifiziert an den Aminosäuren 6 und 10), die eine hohe Affinität zum GnRH-Rezeptor besitzen, lässt sich die pulsatile Stimulation der gonadotrophen Zellen ausschalten und ein hypogonadotroper Hypogonadismus erzeugen. Davon macht man bei der Behandlung der Pubertas praecox, des Mammakarzinoms und des Prostatakarzinoms Gebrauch.

Die GnRH-Sekretion unterliegt einer negativen Feedbackregulation durch Östradiol, Progesteron und Testosteron. Diese Hormone verlangsamen die Frequenz der Sekretionspulse. Da die GnRH-Neurone keine Rezeptoren für Steroidhormone besitzen, müssen deren Effekte über andere Neurone zu den GnRH-Neuronen geleitet werden.

Growth-Hormon-Releasing-Hormon (GHRH)

Chemie und Biosynthese: Aus einem Vorläuferprotein werden zwei wirkungsgleiche Varianten des GHRH abgespalten, eine mit 44 Aminosäuren (MG 5040), die andere mit 40 Aminosäuren (MG 4545). Die GHRH-bildenden Neurone liegen im Nucleus ventromedialis und Nucleus arcuatus. GHRH wurde auch in Pankreasadenomen, im Magendarmtrakt und in der Niere, im Uterus und in den Ovarien nachgewiesen. Seine Funktion an den extrazerebralen Fundorten ist ungeklärt.

Sekretion: Das Sekretionsmuster von GHRH ist nach Tierexperimenten pulsatil. Anders als bei den Gonadotropinen führt die kontinuierliche Infusion von GHRH, also der Wegfall der Pulse, nicht zur Störung der pulsatilen GH-Sekretion. Viele extrahypothalamische Hirnregionen haben efferente Verbindungen zu den GHRH-produzierenden Neuronen und regulieren deren Aktivität. Somatostatin hypothalamischen Ursprungs hemmt die GH-Sekretion durch inhibitorische Impulse auf die GHRH-bildenden Neurone und durch direkte Hemmung der GH-Sekretion in der Hypophyse.

Funktion: GHRH stimuliert die Synthese und Freisetzung von GH im Hypophysenvorderlappen. Bei normalen Individuen bewirkt die intravenöse Injektion von GHRH nach 15–45 Minuten einen dosisabhängigen GH-Anstieg, der in 90–120 Minuten abklingt. An den somatotrophen Zellen reagiert GHRH mit dem Protein-G-abhängigen GHRH-Rezeptor, über den die Adenylatcyclase aktiviert und intrazelluläres Calcium freigesetzt wird.

Somatostatin (SST)

Hypothalamisches Somatostatin: Das zyklische Peptid aus 14 Aminosäuren wird von sekretorischen Neuronen gebildet, die im medialen Nucleus periventricularis und im anterioren Nucleus paraventricularis liegen. Es entsteht durch Abspaltung aus einem größeren Vorläuferprotein. Das hypothalamische Somatostatin ist ein echtes Neurohormon. Es gelangt über den Hypophysenstiel zum Vorderlappen, wo es hauptsächlich die Freisetzung (nicht die Synthese) des GH hemmt, in geringem Maße auch die des TSH. Von den 5 Subtypen des Protein-G-gekoppelten Somatostatinrezeptors exprimieren die somatrophen Zellen überwiegend SSTR2 und SSTR5. Die Somatostatin-bildenden Neurone sind mit diversen Hirnregionen verknüpft und werden von diesen in ihrer Aktivität beeinflusst. Im zentralen und peripheren Nervensystem wirkt Somatostatin auch als Neurotransmitter bzw. Neuromodulator.

Gastrointestinales Somatostatin: Es handelt sich um ein zyklisches Peptid aus 28 Aminosäuren, das als Prohormon für das Somatostatin aus 14 Aminosäuren anzusehen ist und die gleiche Wirkung hat. Es kommt im Plexus myentericus der Darmwand vor und wird von den endokrinen D-Zellen der gastroinestinalen Schleimhaut und der Pankreasinseln sezerniert. Es hat autokrine und parakrine Wirkungen, die generell sekretionshemmend sind. So hemmt es die Sekretion von Insulin, Glucagon, Cholecystokinin, Gastrin, Sekretin und anderer GI-Hormone. Das im Blut zirkulierende Somatostatin ist überwiegend gastrointestinalen Ursprungs. Somatostatin blockiert auch die Sekretion endokrin aktiver Tumoren (Insulinome, Glukagonome, Vipome, Karzinoidtumoren, Gastrinome). Das hat zur Entwicklung und therapeutischen Anwendung von Somatostainanaloga geführt (Octreotid, Lanreotid, MK-678).

Prolaktinregulierende Faktoren

Dopamin: Es ist der Inhibitor der Synthese und Sekretion von Prolaktin, die in den laktotrophen Zellen der Adenohypophyse spontan erfolgt und gebremst werden muss. Hypophysiotropes Dopamin wird von spezifischen Neuronen sezerniert, die im Nucleus arcuatus und im inferioren Bereich des Nucleus ventromedialis liegen. Über den Hypophysenstiel gelangt das Dopamin in den Vorderlappen und reagiert mit den Protein-G-gekoppelten D_2-Rezeptoren der laktotrophen Zellen. Intrazellulär werden dadurch verschiedene Signale ausgelöst, die zum Abfall des cAMP und der freien Calciumionen führen. Die Dopamin-sezernierenden Neurone haben PRL-Rezeptoren, die nach der Reaktion mit PRL eine Abnahme der Dopaminsekretion induzieren (negativer Feedbackmechanismus).

Prolaktin-Releasing-Faktoren: Zu ihnen gehören TRH (Thyretropin-Releasing-Hormon), Vasopressin, Oxytocin und VIP (vasoaktives intestinales Peptid), die alle von paraventrikulären hypothalamischen Neuronen sezerniert werden und in das portale Blut des Hypophysenstiels gelangen. Vasopressin scheint für den PRL-Anstieg im Stress verantwortlich zu sein. Während der Laktationsperiode wird die Dopaminsekretion im Hypothalamus über den Saugreflex gedrosselt.

Feedbackkontrollen

Ein wichtiges Steuerungsinstrument im endokrinen System ist die überwiegend negative Feedbackkontrolle von Adenohypophyse und Hypothalamus durch die Hormone der peripheren endokrinen Drüsen. Wenn die Hormonspiegel unter die Stellwerte sinken, wird die Stimulation der peripheren endokrinen Drüsen automatisch verstärkt. Werden die Stellwerte überschritten, üben die Hormone der peripheren Drüsen eine Hemmwirkung auf die übergeordneten Drüsen aus:

- **Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse:** Cortisol, das Sekretionsprodukt der Nebennierenrinde, hemmt die CRH-Freisetzung im Hypothalamus und die Sekretion und Synthese von ACTH in der Adenophypophyse.
- **Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse:** An der Regulation ist nur Trijodthyronin (T_3) beteiligt, in das Thyroxin (T_4) zuvor umgewandelt werden muss. T_3 hemmt im Hypothalamus die Sekretion von TRH und in der Adenohypophyse die Synthese und die Sekretion von TSH. Erniedrigtes T_3 bewirkt im Hypothalamus eine Steigerung der TRH-Sekretion und gleichzeitig eine Hemmung der Somatostatinsekretion.
- **Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse:**
  - **Achse zu den Ovarien:** Die hypothalamischen GnRH-Neurone und die hypophysären gonadotrophen Zellen stehen unter Feedbackhemmung durch Östradiol und Progesteron. Sie sind während der Schwangerschaft supprimiert. In der Menopause geht die Feedbackhemmung mit dem Abfall der Gonadenhormone stark zurück. In der zweiten Hälfte der Follikelphase des Menstruationszyklus kommt es nach der negativen zu einer positiven Feedbackreaktion des angestiegenen Östradiols auf die GnRH- und Gonadotropinsekretion. Sie gipfelt in einem LH-Stoß, der die Ovulation in Gang setzt.
  - **Achse zu den Testes:** Testosteron hemmt die Sekretion von GnRH im Hypothalamus und von FH und LH in der Adenohypophyse.
- **Hypothalamus-Hypophysen-Wachstumshormon-IGF-I-Achse:** IGF-I hemmt die Sekretion von GHRH im Hypothalamus und die Synthese und Sekretion von GH in der Adenohypophyse. GH hemmt die GH-Sekretion der Hypophyse und stimuliert die Somatostatinsekretion im Hypothalamus.
- **Hypothalamus-Hypophysen-Prolaktin-Achse:** PRL stimuliert die Dopaminsekretion im Hypothalamus. Dadurch wird die PRL-Sekretion der Adenohypophyse gedrosselt.

6.1.3 Hormone der Neurohypophyse

Bildungsort Hypothalamus

Der Hypophysenhinterlappen ist neurales Gewebe. Er besteht nur aus den distalen, am Ende kolbig aufgetriebenen Axonen hypothalamischer Neurone, deren Zellkörper im Nucleus supraopticus und im Nucleus paraventricularis beider Seiten liegen. Gestützt werden die Nervenfasern durch nichtsekretorische Pituizyten. Die Blutversorgung erfolgt getrennt vom Vorderlappen durch ein Kapillarnetz, das von den inferioren Hypohysenarterien gespeist wird und über den Sinus cavernosus zur V. jugularis interna drainiert wird. Die Hinterlappenhormone, Vasopressin (ADH) und Oxytocin, werden von separaten magnizellulären Neuronen synthetisiert.

Vasopressin oder ADH (antidiuretisches Hormon)

Chemie und Biosynthese: Vasopressin ist ein Nonapeptid mit einem Ring aus 6 Aminosäuren, der von Disulfidbrücken gebildet wird. In den genannten hypothalamischen Neuronen wird primär das Prä-Provasopressin synthetisiert. Im Golgiapparat entsteht daraus Provasopressin, das, in Sekretgranula verpackt, in den Neuriten übertritt und während des axonalen Transports in Vasopressin, Neurophysin und Glykopeptid gespalten wird. Danach bildet Vasopressin mit Neurophysin dimere oder tetramere Komplexe und wird in dieser Form in den gewölbten Endausbreitungen der Neuriten gespeichert. Wenn den Zellkörper des Neurons ein Sekretionssignal trifft, wird ein Aktionspotenzial gebildet, das den Neuriten durchläuft und zur Fusion der Sekretgranula mit der Neuritenmembran führt. Anschließend werden Vasopression, Neurophysin und das Glykopeptid einzeln in die Kapillaren sezerniert. Die weitere Funktion der beiden letztgenannten Substanzen ist ungeklärt.

Angriffspunkte und Wirkungen: Entsprechend seiner Doppelfunktion hat Vasopressin an den Endorganen unterschiedliche Rezeptoren. An den Blutgefäßen sind es V1-Rezeptoren und an den renalen Sammelrohren V2-Rezeptoren. Über V3-Rezepto-

ren stimuliert es in der Adenohypophyse die Sekretion von ACTH.

- **Osmoregulation:** In dieser Funktion ist die Bezeichnung antidiuretisches Hormon (ADH) zutreffend. Die Zellkörper der ADH-bildenden Neurone im Hypothalamus erhalten Impulse von den benachbarten osmoregulatorischen Neuronen, die im Organum vasculosum der Lamina terminalis (OVLT) und in der angrenzenden anteroventralen Region des dritten Ventrikels liegen. Diese Zone wird von gefensterten Kapillaren perfundiert und befindet sich dadurch außerhalb der Blut-Hirn-Barriere. Folglich können die osmoregulatorischen Neurone auf geringste Änderungen der Osmolarität des Blutplasmas ansprechen.
  ADH reagiert mit dem Epithel der kortikalen, medullären und papillären Sammelrohre, macht sie für Wasser permeabel und ermöglicht dadurch die Wasserrückresorption im distalen Nephron (▶ Kap. 3). Mit seinem Einfluss auf die renale Wasserausscheidung ist das ADH maßgebend an der Osmoregulation beteiligt. Hyperosmolarität des Plasmas steigert, Hypoosmolarität hemmt die ADH-Sekretion (▶ Kap. 3.1.3).
- **Andere Einflüsse auf die ADH-Sekretion:**
  - **stimulierend:** Schmerz, Übelkeit, Erbrechen, physischer Stress, hohe Außentemperatur, Acetylcholin, Nikotin, Morphin, Indometacin, Prostaglandine
  - **inhibierend:** Alkohol, Cortisol, Noradrenalin, Clonidin, Lithium, Antiemetika.
- **Volumen- und Druckregulation:** In dieser Funktion verdient **Vasopressin** seine Bezeichnung. Es hat in entsprechender Konzentration einen starken vasokonstriktorischen Effekt auf die Arteriolen im ganzen Körper. Die Impulse aus dem Kreislauf zu den Vasopressin-sezernierenden Neuronen gehen von den Barorezeptoren im Karotissinus und im Aortenbogen sowie von den Volumenrezeptoren in den Vorhöfen aus. Sie laufen über den XI. und den X. Hirnnerv zur Medulla und nach Umschaltung zum Hypothalamus. Stimuliert wird die Vasopressinausschüttung bei starkem Blutdruckabfall und größeren Volumenverlusten, die den Dehnungsreiz in den Vorhöfen herabsetzen. Neben der Blutdruckstabilisierung bewirkt Vasopressin durch Steigerung der Wasserrückresorption einen Anstieg des Blutvolumens.
  Die **Kreislaufregulation** obliegt in erster Linie dem **Renin-Angiotensin-Aldosteron-System** und dem **Sympathikus** (▶ Kap. 1.1.2). Der Vasopressineffekt wird erst bei einem Blutdruck- und Volumenabfall um mehr als 10% wirksam. Dagegen reagieren die Osmoregulatoren schon auf geringste Änderungen der Plasmaosmolarität.

Oxytocin

Chemie und Biosynthese: Oxytocin ist ein Nonapeptid, das sich nur in zwei Aminosäuren vom Vasopressin unterscheidet. Das Prohormon enthält Neurophysin, im Gegensatz zu dem des Vasopressins aber kein Glykopeptid. Aus den hypothalamischen Neuronen wird es über lange Neuriten in den Hinterlappen transportiert und dort durch Aktionspotenziale freigesetzt.

Angriffspunkte und Wirkungen: Oxytocineffekte sind nur beim weiblichen Organismus nachgewiesen.

- **Uterus:** Oxytocin ist ein körpereigenes Wehenmittel, das die Kontraktilität des Uterusmuskels steigert. Bei Beginn der Wehentätigkeit ist dessen Ansprechbarkeit auf Oxytocin 200fach erhöht. Die Rolle des Oxytocin bei der natürlichen Einleitung der Geburt neben anderen Faktoren wie Östradiol und Prostaglandinen (E2, E2a) ist nicht genau geklärt.

> **Therapeutisch wird Oxytocin hauptsächlich bei Wehenschwäche eingesetzt. Zur Einleitung der Geburt ist es nur bei bereits angebahnter Wehenbereitschaft geeignet. Andernfalls verwendet man Prostaglandine.**

- **Brustdrüse:** Während Prolaktin die Milchproduktion in den Alveolen der Brustdrüse anregt, bewirkt Oxytocin, dass die Milch aus den Alveolen in die Ausführungsgänge gepumpt wird. Erst danach kann sie vom Neugeborenen angesaugt werden. Oxytocin greift an den myoepithelialen Zellen an, von denen die Alveolen umgeben sind, und bringt sie zur Kontraktion. Stimuliert wird die Oxytocinsekretion durch den Saugreiz an der Brustwarze, der ein Signal zu den Oxytocin-sezernierenden Neuronen aussendet. Die Oxytocinsekretion erfolgt pulsatil und hat dadurch einen guten Pumpeffekt.

6.1.4 Krankheiten des Hypothalamus

Hyposekretion hypophysiotroper Hormone

GnRH-Mangel

Laurence-Moon-Biedl-Syndrom: Seltene genetisch bedingte Form des hypogonadotropen Hypogonadismus, der auf einem Defekt der GnRH-Bildung des Hypothalamus beruht und kombiniert ist mit Retinitis pigmentosa, Fettsucht, geistiger Retardierung und Polydaktylie.

Prader-Labhart-Willi-Syndrom: Erblicher hypogonadotroper Hypogonadismus mit Fettsucht, Kleinwuchs, kleinen Händen und Füßen, geistiger Retardierung und Myotonie. Gestört ist die GnRH-Sekretion im Hypothalamus.

Kallman-Syndrom: Olfaktogenitales Syndrom mit hypogonadotropem Hypogonadismus infolge GnRH-Mangels. Anosmie tritt aufgrund der Aplasie des Bulbus olfactorius auf. Zusätzlich kommen Farbblindheit und Schwerhörigkeit durch Defekte am VIII. Hirnnerv vor.

Idiopathischer hypothalamischer Hypogonadismus: Im Vergleich zu den hereditären Formen ist die präpubertale Form, die zur sexuellen Unterentwicklung führt, sehr selten. Zur postpubertalen, hauptsächlich bei Frauen vorkommenden Form wird die funktionelle oder psychogene sekundäre Amenorrhö gerech-

net, die auf einer Herabsetzung der GnRH-Sekretion beruht. Auslösend wirken starke Gewichtsveränderungen nach beiden Seiten, intensive körperliche Dauerbeanspruchung (Tänzerinnen, Athletinnen). Die Zyklen sind anovulatorisch bei nicht pulsatiler, reduzierter LH-Sekretion.

TRH-Mangel

Kommt bei Läsionen des Hypothalamus durch Tumoren oder entzündliche Erkrankungen vor, selten als autosomal-rezessiver Defekt des TRH- oder TRH-Rezeptor-Gens. Führt zur tertiären Hypothyreose. TRH-Injektionen bewirken einen verzögerten aber gesteigerten TSH-Anstieg im Serum. Das ohne TRH-Stimulation gebildete TSH ist ungenügend glykolisiert und funktionell minderwertig.

GHRH-Mangel

Ist die Hauptursache für den kindlichen Zwergwuchs mit GH-Mangel. In vielen Fällen liegt ein Geburtstrauma vor. Ursache kann auch ein Defekt des GHRH-Gens sein.

CRH-Mangel

Ein isoliertes Vorkommen ist sehr selten, entsteht wahrscheinlich durch genetischen Defekt.

Kombinierte Defizite durch Traumen und Strahlenschäden

Nach Schädel-Hirn-Traumen mit Bewusstseinsverlust kommen Störungen im Hypothalamus-Hypophysen-System vor. Gonadotropin-, GH- und TSH-Mangel beruhen meistens auf verminderter Bildung der Releasinghormone. Verletzungen oder Abriss des Hypophysenstiels führen zur Vorderlappenunterfunktion und zum passageren Diabetes insipidus. Schädigungen am Hypothalamus können auch durch eine Strahlentherapie von nasopharyngealen und intrakranialen Tumoren verursacht werden. Die Manifestation erfolgt erst nach einigen Jahren, besonders bei Kindern und zeigt sich vor allem durch einen GH- und LH/FSH-Mangel aufgrund des Ausfalls der Releasinghormone.

Hypersekretion hypophysiotroper Hormone

Gesteigerte CRH-Sekretion

Abnorme Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse mit Hyperkortizismus bei Depressionen, Anorexie oder Alkoholabusus, die reversibel ist. Die Cushing-Krankheit ist durch eine primäre hypophysäre Steigerung der ACTH-Sekretion bedingt und geht mit verminderter CRH-Sekretion einher (► unten).

Gesteigerte GnRH-Sekretion

Manifestiert sich als **hypothalamische Pubertas praecox,** die folgende Kriterien hat:

- **Jungen:** Spermatogenese mit 9 oder 10 Jahren
- **Mädchen von 9–10 Jahren:** Östrogensekretion und zyklische Ovaraktivität.

Idiopathische Pubertas praecox: Vorkommen hauptsächlich bei Jungen, oft mit Verhaltensstörungen und EEG-Anomalien verbunden.

Neurogene Pubertas praecox: Bedingt durch Läsionen im Hypothalamus (Kraniopharyngeome, Astrozytome, Pinealtumoren) und Hamartome aus Nervenzellen, die GnRH pulsatil sezernieren.

Neurohypophysäre Störungen

Siehe ► Kap. 6.1.12 und 6.1.13.

6.1.5 Hypophysenadenome

Definition. Überwiegend gutartige, monoklonale Neoplasien der hormonbildenden Zellen der Adenohypophyse mit autonomer, meist überschießender Hormonproduktion. Hypophysäre Adenome können allerdings aggressiv und lokalinvasiv wachsen und zentrale Strukturen an der Hirnbasis beschädigen.

Vorkommen und Häufigkeit. Von den zu Lebzeiten diagnostizierten intrakranialen Tumoren sind 10–15% Hypophysenadenome. Bei unausgewählten Autopsien wurden in durchschnittlich 11% der Fälle Hypophysenadenome nachgewiesen, meistens Mikroadenome, die klinisch nicht in Erscheinung getreten waren. Hypophysenadenome kommen in allen Lebensaltern vor, am häufigsten werden sie bei 40- bis 50-Jährigen beobachtet.

Ätiologie und Pathogenese.
Hereditäre Formen: Prolaktinome bei multipler endokriner Neoplasie Typ I (MEN-1), familiäre Akromegalie.

Erworbene Formen: Somatische Mutationen, die noch weitgehend ungeklärt sind. Die Reaktionsfähigkeit der Adenomzellen mit Releasinghormonen bleibt zum Teil erhalten, und Substanzen mit hemmender Wirkung auf normale Hypophysenzellen können auch Wachstum und Sekretion von Adenomen unterdrücken.

Klassifikation.
Nach dem Adenomtyp: Immunhistochemische Untersuchungen auf mikroskopischer und elektronenmikroskopischer Ebene haben den Nachweis spezifischer Genprodukte der Hypophysenzellen ermöglicht und damit eine Einteilung der Adenome nach ihrer Funktion. Zu unterscheiden sind danach **kortikotrophe, somatotrophe, laktotrophe, thyreotrophe und gonadotrophe Adenome.** Von diesen sind die gonadotrophen Adenome klinisch stumm, da sie keine Gonadotropine sezernieren. Sie weisen jedoch eine hormonspezifische RNA und in den Zellen lokalisierte Hormone oder Hormonkomponenten auf, die ihre Zuordnung ermöglichen. Auch von den anderen Adenomtypen gibt es neben den sekretorischen seltene nichtsekretorische Varianten. Dazu gehören Adenome, die GH und Prolaktin sezernieren und sehr

seltene, besonders maligne Adenome, die ACTH, Prolaktin und GH bilden, aber nicht sezernieren. Die nichtsekretorischen Varianten werden als hormoninaktive Adenome oder Nullzelladenome bezeichnet.

Nach Größe und Ausdehnung: Grade 0–IV, modifizierte Hardy-Klassifikation, ergänzt durch Lüdecke (Abb. 6.4):

- **Grad 0:** kein Tumor im MRT
- **Grad I:** Mikroadenom
- **Grad II:** Makroadenom, nicht invasiv
- **Grad III:** Makroadenom, gering invasiv
- **Grad IV:** Makroadenom, stark invasiv, nicht radikal resezierbar.

Diagnostik.

Lokale Tumorsymptome: In Abb. 6.5 ist zum besseren Verständnis die Hypophyse mit ihren benachbarten Strukturen dargestellt. Intraselläre Tumoren verursachen Kopfschmerzen unterschiedlicher Lokalisation, sobald sie Druck auf die über der Sella liegende Dura (Diaphragma sellae) ausüben. Nach Perforation der Dura kann der Kopfschmerz plötzlich aufhören. Bei Expansion des Tumors in die supraselläre Region kommt es durch Kompression des Chiasma opticum zu Gesichtsfeldskotomen, die zunächst nur perimetrisch zu erfassen sind, im Verlauf aber zu Sehstörungen führen. Typisch ist die bitemporale Hemianopsie. Ein Papillenödem entsteht selten. Doch können bei fortschreitendem Tumorwachstum Paresen der Hirnnerven II, IV, V und VI auftreten (Augenmuskellähmungen, Hypästhesie im Gesicht). Bei Vordringen des Tumors in die Keilbeinhöhle resultieren nicht selten Nasenbluten und Liquorrhö, bei Kompression des Hirnstammes Zeichen der Hirndrucksteigerung, bei Temporallappenkompression sehr selten Krampfanfälle. Manchmal kommt es zu Einblutungen in das Adenom, die zu akutem intensivem Kopfschmerz führen, schlimmstenfalls zur Hypophysenapoplexie mit Anschwellung und plötzlichen Verdrängungserscheinungen.

Endokrinologische Manifestationen: Hormonal aktive Adenome produzieren Überfunktionszustände, die in gesonderten Abschnitten behandelt werden. Hormonal inaktive Adenome können durch Kompression des Hypophysenstiels den Dopamintransport zur Hypophyse hemmen und dadurch eine Hyperprolaktinämie hervorrufen (▶ unten). Bei Tumorkompression der Hypophyse kommen unterschiedliche Grade der hypophysären Insuffizienz vor. Zum diagnostischen Programm gehört daher stets die **Bestimmung aller Hypophysenhormone** und der davon **abhängigen Hormone peripherer Drüsen.**

Magnetresonanztomographie (MRT): Bei jedem Verdacht auf ein Hypophysenadenom ist primär eine MRT-Untersuchung der Sellaregion indiziert. Die MRT hat eine bessere Auflösung für Weichteilveränderungen als andere radiologische Verfahren und damit die höchste Treffsicherheit. **Vorteile:** Optimale Abbildung der Hypophyse, des Hypophysenstiels, des Chiasma opticum und angrenzender Hirnabschnitte. Dargestellt werden auch Sinus cavernosus und Keilbeinhöhle. Nach Kontrastmittelapplikation

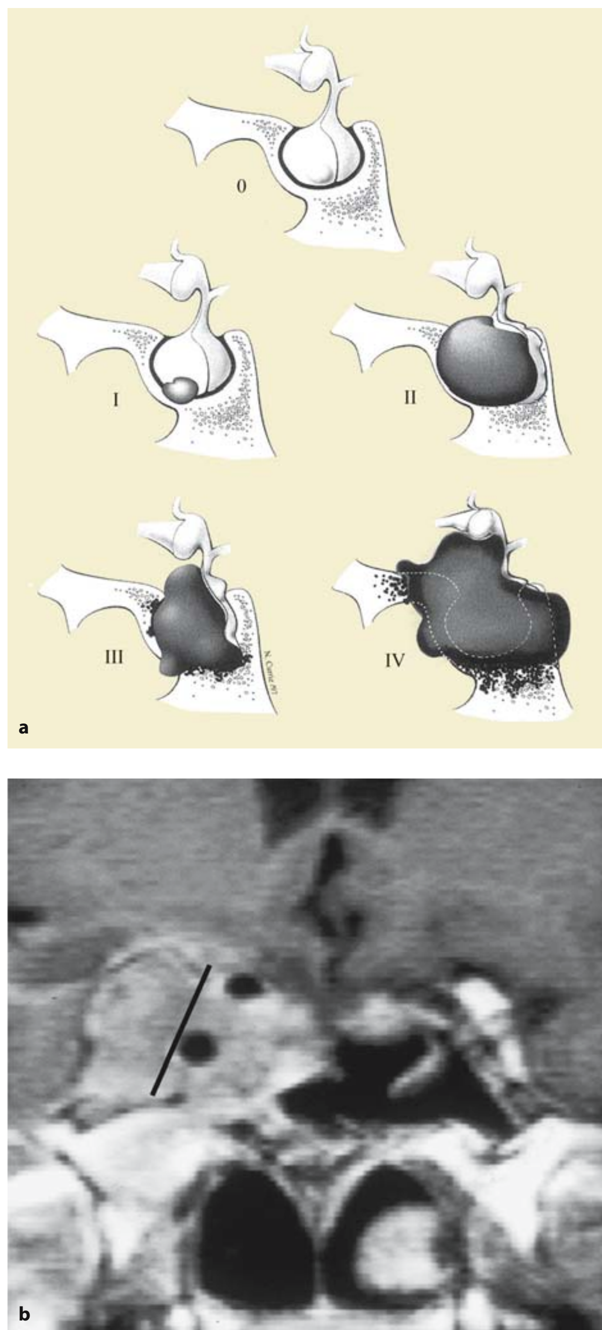
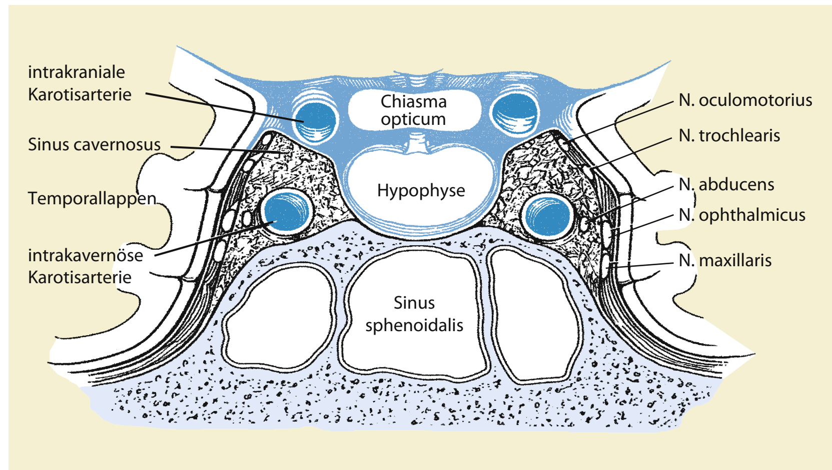


Abb. 6.4a, b. Hypophysentumoren. **a** Einteilung nach Größe und Ausdehnung. **b** MRT eines Hypophysentumors Grad IV, koronar beurteilbar: lateral der Linie, nicht radikal resezierbar

Abb. 6.5. Koronarer Schnitt durch die Hyphophyse und benachbarte Strukturen



(Gadolinum) erscheinen Mikroadenome auf T1-gewichteten Aufnahmen als hyodense Bezirke. Die Ausdehnung von Makroadenomen ist genau zu bestimmen. Die MRT erlaubt außerdem die Abgrenzung von Hypophysenadenomen gegen andere Raumforderungen (Kraniopharyngeome, Meningeome, Chordome, Zysten, Hyperplasien).

Computertomographie: Nach Kontrastmittelinjektion lassen sich Makroadenome einwandfrei, Mikroadenome weniger gut darstellen. Die bessere Bildqualität liefert aber die MRT. Methode der Wahl ist die CT zum Nachweis knöcherner Destruktionen des Sellabodens und der Keilbeinhöhlen. Nur mit der CT werden Kalkeinlagerungen erfasst, die bei Kraniopharyngeomen und Meningeomen vorkommen.

Konventionelle Röntgenseitenaufnahmen des Schädels: Sie haben ihre diagnostische Bedeutung verloren, da die meisten Mikroadenome und nicht wenige Makroadenome dem Nachweis entgehen.

Ophthalmologische Diagnostik: Sehstörungen treten erst bei Makroadenomen auf und sind bei hormoninaktiven Adenomen oft das Initialsymptom des Tumors. Ihre richtige Interpretation ist für die Frühdiagnose wichtig. Von den Patienten mit Makroadenomen haben bis zu 40% einen Visusverlust und bis zu 70% Gesichtsfeldausfälle. Bevor es zu dem klassischen Chiasma-Syndrom mit beidseitigen bitemporalen Gesichtsfeldausfällen und Übergang in eine irreversible Optikusatrophie kommt, sind nicht selten Vorzeichen zu beobachten: intermittierende Phasen mit Doppelbildwahrnehmung, vorübergehende Sehstörungen, Dunklersehen, einseitige visuelle Halluzinationen und die Destruktion von evozierten Potentialen (VEP).

Zum Untersuchungsprogramm gehören **Sehschärfenbestimmung, Gesichtsfelduntersuchung, VEP** (bei atypischen fleckförmigen Skotomen), Untersuchung der **Farbsättigung** und **Fundoskopie.**

Therapie.

Chirurgische Therapie

Indiziert bei:

- hormonaktiven Adenomen, mit Ausnahme der Prolaktinome, die einer medikamentösen Behandlung zugänglich sind
- lokalen Kompressionssymptomen (Sehstörungen, Hypophyseninsuffizienz)
- Größenzunahme der Adenome, notfallmäßig bei Hypophysentumorapoplexie.

Endonasale transsphenoidale Resektion: Mit dieser minimalinvasiven mikroskopischen Operationstechnik können 90–95% der Hypophysenadenome entfernt werden (Abb. 6.6). Der Eingriff sollte nur in Zentren mit großer Erfahrung in der Hypophysenchirurgie durchgeführt werden (z.B. D. Lüdecke, Hamburg-Eppendorf). Diese erreichen eine Operationsmortalität <1% und eine postoperative Morbidität von 4–5%. Das normale Hypophysengewebe wird bei der Adenomektomie weitgehend geschont. Sehstörungen, die noch nicht zur Optikusatrophie geführt haben, bilden sich in 80% der Fälle zurück.

Transkranielle Resektion: Indiziert bei großen asymmetrischen Tumoren, die subfrontal oder retrosellär entwickelt sind. Der Zugang erfolgt über einen perioralen oder subfrontalen Zugangsweg. Die postoperative Morbidität ist höher.

Strahlentherapie

Indiziert bei:

- postoperativen Rezidiven, besonders bei großen hormoninaktiven Adenomen
- bestehenden Kontraindikationen gegen eine Operation.

Stereotaktisch fraktionierte Radiotherapie: Die Standarddosis beträgt 45 Gy in 25 Fraktionen über 35 Tage. Nach 10 Jahren sind 97%, nach 20 Jahren 92% der Patienten rezidivfrei.



Abb. 6.6. Transnasale mikroskopische minimal-invasive Resektion eines Hypophysenadenoms. Der Kopf des Patienten ist zum Mikroskop gerichtet, der Operateur nimmt eine sitzende Position mit aufgestützten Armen ein.Das Röntgen ist in 2 Ebenen möglich (Abbildung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Dr. D. Lüdecke, Hamburg-Eppendorf)

Komplikationen: Durch Strahlenwirkung auf den Hypothalamus wird die Bildung hypophysiotroper Hormone reduziert, so dass sich innerhalb von 10 Jahren bei bis zu 80% der Patienten eine Hypophysenunterfunktion entwickelt.

Radiochirurgie: Ausschaltung des Tumorgewebes durch eine genau fokussierte hochdosierte Einmalbestrahlung mit Gammastrahlung aus **multiplen** ^{60}**Kobalt-Quellen** oder **Protonen** aus einem Linearbeschleuniger. **Vorteil:** Das umgebende Gewebe wird geschont. Langzeitbeobachtungen liegen noch nicht ausreichend vor.

Die **Radiochirurgie mit Photonen** wird durch den Einsatz schneller und präziser Computersteuerung ständig verbessert. Die neueste Form ist das Cyberknife, bei dem keine feste Fixierung des Kopfes mehr notwendig ist.

Medikamentöse Therapie

Mit **Dopaminagonisten** und **Somatostatinanaloga** können bestimmte Adenome biochemisch kontrolliert und teilweise verkleinert werden (► Kap. 6.1.6).

6.1.6 Akromegalie

Definition. Somatotrophes Hypophysenadenom mit Hypersekretion von Wachstumshormon und sekundärer Überproduktion von Insulin Growth Factor, die zu abnorm gesteigertem Wachstum von Knochen, Weichteilen und Organen, Stoffwechselstörungen und lokalen Tumorsymptomen führt. Bei Erkrankungsbeginn im Kindesalter kommt es zum Gigantismus mit abnormem Längenwachstum und weniger deutlicher Vergrößerung der Akren.

Vorkommen und Häufigkeit. Auf 1 Million Einwohner ist mit 38–69 Fällen und jährlich mit 3–4 Neuerkrankungen zu rechnen. Die Diagnose wird am häufigsten im dritten und vierten Dezennium gestellt. Beide Geschlechter sind gleichmäßig betroffen.

Ätiologie. Außer dem monoklonalen Hypophysenadenom, das in >99% der Fälle vorliegt, kann der Akromegalie eine ektopische GHRH-Produktion durch Karzinoide (Pankreas, Lunge) oder andere neuroendokrine Tumoren zugrunde liegen. Nicht selten sezernieren somatotrophe Adenome auch Prolaktin.

Klinik. Beginnt die GH-Überproduktion vor oder während der Pubertät, kommt es zum Gigantismus, d.h. zu einem Riesenwuchs mit akromegalen Zügen. Dieser hat oft eunuchoide Proportionen, weil viele Patienten einen sekundären hypogonadotropen Hypogonadismus erleiden. Die reine Akromegalie entsteht, wenn sich das Hypophysenadenom nach dem Schluss der Epiphysenfugen entwickelt. Auf die Lokalsymptome der Hypophysentumoren wurde bereits eingegangen.

Der abnorme Wachstumsprozess an Weichteilen und Knochen verändert das Aussehen der Kranken in typischer Weise (Abb. 6.7 und 6.8). Er führt zu einer erheblichen Vergrößerung der Akren (Unterkiefer, Lippen, Nase, supraorbitale Wülste, Ohrläppchen, Hände und Füße), zur Verdickung der Haut und dadurch zur Verstärkung der Nasolabial- und der Stirnfalten. Auf diese Weise nimmt das Gesicht grobe Züge an. Häufig bewirkt das Vorspringen des Unterkiefers einen Überbiss der Schneidezähne; zugleich vergrößern sich die Zahnabstände. An der Wirbelsäule kommt es durch Knochen- und Knorpelanlagerung zur Vergrößerung des Tiefendurchmessers der Wirbel und Bandscheiben, oft mit sekundärer Spondylosis und Bandscheibenschädigung (Kyphose der Brust- und Hyperlordose der Lebenwirbelsäule). Im Bereich der Gelenke führen Knochen- und Knorpelproliferation zu degenerativen Veränderungen mit den klinischen Symptomen der Osteoarthropathie. Sehnenansätze verknöchern und verursachen Reizerscheinungen an peripheren Nerven (Karpaltunnelsyndrom). Hypertrophie des Kehlkopfes, Stimmbänderverdickung und Erweiterung der Nebenhöhlen lassen die Stimme tiefer und hypersonor werden. Durch Verdickung der Zunge können Kaustörungen und Schlafapnoe entstehen. Ungeklärt ist die oft sehr ausgeprägte proximale Muskelschwäche.

An der Größenzunahme sind auch die Eingeweide (Herz, Nieren, Leber, Milz, Speicheldrüsen) beteiligt. Der Kardiomegalie liegt eine hypertrophische Kardiomyopathie mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion und Arrhythmieneigung zugrunde. Etwa 50% der Patienten haben eine Hypertonie, die wahrscheinlich durch renale Natriumretention entsteht. Nicht selten



Abb. 6.7a, b. Akromegalie. **a** Erstdiagnose bei einer 65-jährigen Patientin, **b** im Alter von 28 Jahren (aus Nawroth u. Ziegler: Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel. Springer, Berlin 2001)

kommt, begünstigt durch sekundären Diabetes mellitus, eine koronare Herzkrankheit hinzu. Das Herzleiden wird für die meisten Patienten zur Todesursache. Neuerdings wurden bei Patienten mit Akromegalie gehäuft Kolonpolypen nachgewiesen, die das Risiko des Kolonkarzinoms erhöhen.

Bei vielen Kranken kommt es infolge der äußeren Verunstaltung zu Persönlichkeitsveränderungen mit erhöhter Reizbarkeit und zu depressiven Verstimmungen.

Als **metabolische Komplikation** der GH-Hypersekretion resultiert eine **gesteigerte Insulinresistenz,** die aber nur bei 20–40% der Patienten zur Störung der Kohlenhydrattoleranz und nur bei 13–20% zum klinisch manifesten Diabetes mellitus führt. Jugendliche Patienten haben infolge des gesteigerten Knochenumsatzes oft eine Hyperphosphatämie und Hyperkalziurie.



Abb. 6.8. Patient mit Akromegalie aufgrund eines ausgedehnten Hypophysentumors und kompressionsbedingter Hypophysenunterfunktion (aus Nawroth u. Ziegler: Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel. Springer, Berlin 2001)

Bei gleichzeitiger Hypersekretion von Prolaktin haben akromegale Frauen ein Galaktorrhö-Amenorrhö-Syndrom. Männer erleiden einen Libidoverlust. Bei der multiplen endokrinen Neoplasie vom Typ I (MEN-1) ist die Akromegalie mit einem Hyperparathyreoidismus und mit einem Inselzelltumor, manchmal auch mit einem Nebennierenadenom oder einem Phäochromozytom assoziiert.

Kompression und Destruktion des normalen Hypophysengewebes im Fall von Makroadenomen bewirken eine zunehmende Vorderlappenunterfunktion. Am häufigsten entwickelt sich ein hypogonadotroper Hypogonadismus, seltener ein ACTH- und nur ausnahmsweise ein TSH-Mangel. Bei Kompression des Hypophysenstiels resultiert eine Hyperprolaktinämie, da der inhibitorische Dopamintransport zur Hypophyse gestört wird.

Diagnostik.

Klinisch: Das typische Erscheinungsbild ist unverkennbar. Da sich das Aussehen der Patienten sehr langsam verändert, wird die Akromegalie häufig erst 5–10 Jahre nach Beginn der Symptome erkannt. Ihre Entwicklung lässt sich anhand früherer Fotografien gewöhnlich gut zurückverfolgen. Wegen des späten Einsetzens klinischer Manifestationen hat der Tumor zum Zeitpunkt der Entdeckung meistens schon die Dimensionen eines Makroadenoms erreicht. Frühe Beschwerden sind starkes Schwitzen (80%), Kopfschmerzen, Müdigkeit, Lethargie, Gelenkschmerzen, Menstruationsstörungen und Libidoverlust. Die Patienten bemerken, dass Ringe und Schuhe nicht mehr passen. Nach und nach erfolgt die volle Ausprägung der Krankheit. Die lokalen Tumorsymptome treten relativ spät auf.

Laborbefunde: Da Gesunde und Akromegale das GH pulsatil sezernieren, überschneiden sich die Serumkonzentrationen




Abb. 6.9a, b. Patientin mit Akromegalie. **a** unbehandelt, **b** 6 Tage nach transnasaler Adenomentfernung mit deutlich rückläufigen Schwellungen und niedrigen postoperativen Wachstumshormonspiegeln. Die Patientin fühlte sich ohne Medikation wie neu geboren (Sammlung Dr. D. Lüdecke)

von beiden. Bei zufälligen Bestimmungen sind nur Werte >20 µg/l für eine Akromegalie beweisend. Andererseits schließt ein Wert <1 µg/l eine Akromegalie aus.

Als zuverlässiger **Screeningtest** wird die **Glukose-supprimierte GH-Konzentration des Serums** bestimmt: Erste Messung 30 min, zweite Messung 60 min nach oraler Zufuhr von 75–100 g Glukose. Bei Normalpersonen sinkt die GH-Konzentration unter 1 µg/l, bei Akromegalie bleibt sie stets über diesem Wert oder steigt sogar noch an.

Nützlich ist die **Bestimmung des IGF-1**, der bei Akromegalie regelmäßig erhöht ist. Auch das IGF-Bindungsprotein 3 (IGF-BP 3) weist stets erhöhte Konzentrationen auf.

Bei Patienten mit GHRH-sezernierenden peripheren Tumoren ist regelmäßig der **Serumspiegel des GHRH** erhöht und die Hypophyse durch Hypertrophie der somatotrophen Zellen vergrößert.

Magnetresonanztomographie: Ermöglicht den Nachweis und die Größenbestimmung des Adenoms.

Therapie.

Endonasale transsphenoidale Resektion

Kurativ bei 72–90% der Mikroadenome, bei Makroadenomen nur in rund 50% der Fälle. Postoperativ tritt schnell eine Besserung ein (Abb. 6.9). Kriterien der Adenomausschaltung: GH glukosesupprimiert <1 µg/l, GH basal <2,5 µg/l, Normalisierung der IGF-1-Werte im Serum.

Strahlentherapie

Sie kommt nur bei unvollständig resezierten Adenomen, bei einem Adenomrezidiv und unzureichender Wirkung der medikamentösen Therapie in Betracht. Die GH-Werte fallen graduell innerhalb von Jahren. Nach 10 Jahren liegen sie bei 70% der Patienten unter 10 µg/l. In den ersten 5 Jahren haben <5% der Patienten normale IGF-1-Werte, später werden sie bei 70% normal.

Medikamentöse Therapie

Somatostatinanaloga (SSA): Somatostatin hemmt die GH-Sekretion und damit auch die Produktion von IGF-1 (▶ oben). Wegen seiner kurzen Halbwertszeit wurden modifizierte Peptide als Liganden für die Somatostatinrezeptoren entwickelt.

- Therapeutisch **wichtigste Substanz** ist **Octreotid** (Sandostatin®) und die **Langzeitversion Sandostatin LAR.** Mit Octreotid-Tagesdosen von 300–1500 µg, verteilt auf 3–4 Injektionen konnten die Spiegel von GH und IGF-1 bei über 90% der Patienten signifikant gesenkt werden. Die Ansprechbarkeit hängt von der Expression der Somatostatinrezeptoren an den Adenomzellen ab und sollte vor einer Langzeitbehandlung getestet werden. Sandostatin LAR, in einer Dosis von 20–30 mg intramuskulär, supprimiert die GH-Sekretion während eines Monats. Bei 70% von 151 so behandelten Patienten sanken die GH-Spiegel unter 2,5 µg/l, bei 60–70% wurden die IGF-1-Spiegel normal. Unter Octreotid hörte das Adenomwachstum bis auf seltene Ausnahmen auf. In einem Drittel der Fälle schrumpft das Adenom um 20–80%. Die klinischen Manifestationen an allen Organen bessern sich deutlich. Die **Nebenwirkungen** beschränken sich auf leichte Darmbeschwerden. Allerdings kommt es in 25–30% der Fälle durch **Kontraktionsstörungen der Gallenblase** zur Sludgebildung.
- **Lanreotid** ist ein **Depotpräparat**, das in einer Dosis von 30 mg im Abstand von 7–14 Tagen intramuskulär injiziert wird. Nach 48 Wochen gingen die GH-Spiegel bei 60% auf <2,5 µg/l zurück, bei ähnlichem Effekt auf IGF-1.

Dopaminagonisten: Quinagolid, Bromocriptin und Cabergolin greifen an D_2-Rezeptoren der Adenomzellen an und reduzieren die Sekretion von GH und IGF-1 in 15–30% der Fälle signifikant. Die dazu notwendigen Dosen sind allerdings höher als für die Behandlung von Prolaktinomen. Von den drei Dopaminantagonisten drosselt Quinagolid (kein Ergot-Alkaloid) die GH-Sekretion am stärksten. In Betracht kommen die Dopaminagonisten als **zusätzliche Mittel** bei ungenügendem Effekt der Somatostatinanaloga.

GH-Rezeptor-Antagonisten: Die Substanz **Pegvisomant**, ein mutantes GH-Molekül, blockiert den GH-Rezeptor und das Postrezeptor-GH-Signal an den Zielzellen. Dadurch wird die Bildung von IGF-1 unterdrückt. Tägliche Injektionen von 20 mg normalisierten den IGF-1-Spiegel bei mehr als 90% der Patienten. Gleichzeitig besserten sich Beschwerden und Gewebeschwellungen. Als Reaktion auf die periphere Blockade steigt der GH-Spiegel an. Langzeiterfahrungen mit diesem therapeutischen Prinzip stehen noch aus. Behandlungskosten für 5 Jahre 240.000 Euro. Durch Kombination mit Octreotid LAR konnte die Pegvisomant-Dosis von täglicher auf monatliche Gabe reduziert werden.

Therapiewahl

Bei Mikroadenomen und Makroadenomen, die gut abgrenzbar sind oder Kompressionserscheinungen verursachen, ist primär die Operation angezeigt. Lokalinvasive Makroadenome werden wegen der hohen postoperativen Rezidivrate primär bevorzugt mit Octreotid behandelt. Nach Verkleinerung der Tumormasse kann eine Operation erwogen werden. Mit Octreotid werden generell alle postoperativen Rezidive behandelt, auch im Fall einer Strahlentherapie, weil sich deren Effekt stark verzögert einstellt. Ein ausreichender Behandlungserfolg ist erst erreicht, wenn der GH-Spiegel unter 2 μg sinkt und der IGF-1-Spiegel normal geworden ist.

Prognose. Vor einigen Jahrzehnten starben 26–50% der Patienten mit Akromegalie vor dem 50. Lebensjahr und 64–89% vor dem 60. Lebensjahr. Haupttodesursache waren kardiovaskuläre Erkrankungen, gefolgt von respiratorischen Komplikationen, Diabetes mellitus und Malignomen. Nach einer erfolgreichen Operation bzw. unter optimaler medikamentöser Langzeitbehandlung dürfte sich die Prognose erheblich gebessert und in den früh erkannten Fällen sogar normalisiert haben.

6.1.7 Prolaktinome

Definition. Prolaktin sezernierende monoklonale Adenome der laktotrophen Zellen des Hypophysenvorderlappens. Manche Prolaktinome sezernieren auch Wachstumshormon. Die maligne Entartung ist extrem selten.

Vorkommen und Häufigkeit. Prolaktinome sind die häufigsten hormonaktiven Hypophysentumoren. Die jährliche Inzidenz liegt bei 6 Fällen auf 100.000 Einwohner. Hinzu kommt, dass bei etwa 10% der Autopsien klinisch unerkannt gebliebene Mikroadenome gefunden werden. Bei Frauen sind Mikroadenome 20-mal häufiger als bei Männern. Makroadenome kommen bei beiden Geschlechtern gleich häufig vor. Mikroadenome zeigen nur in 14% der Fälle Wachstumstendenz, Makroadenome relativ häufig. Die Patienten sind zwischen 15 und 70 Jahre alt. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 30–40 Jahren.

Ätiologie. Es handelt sich um somatische Mutationen, die aus unklaren Gründen entstehen. Beim MEN-1 treten Prolaktinome in 20% der Fälle auf.

Klinik.

Lokale Symptome: Makroadenome können durch Kompression des Chiasma opticum zu **Sehstörungen** führen und in die Keilbeinhöhlen eindringen.

Endokrine Symptome: Prolaktin supprimiert die Gonadotropinsekretion, wahrscheinlich über eine Feedbackhemmung der GnRH-Sekretion im Hypothalamus. Folglich manifestiert sich das Prolaktinom mit Störungen der Sexualfunktion. Aufgrund der laktogenen Wirkung des Prolaktins können Prolaktinome bei beiden Geschlechtern eine Galaktorrhö hervorrufen, die aber wegen Geringfügigkeit leicht übersehen wird. Durch den sekundären Mangel an Sexualhormonen besteht ein erhöhtes Osteoporoserisiko. Bei Verdrängung der Hypophyse sind Hormondefizite möglich. Wenn das Prolaktinom auch GH sezerniert, weisen die Patienten akromegale Züge auf.

Symptome beim Mann: Der Mangel an Testosteron bewirkt ein allmähliches Nachlassen von Libido und Potenz bis hin zur Impotenz. Nach Jahren kommt es durch Oligospermie oder Aspermie zur Infertilität. Eine Galaktorrhö tritt in 35% der Fälle auf.

Symptome bei der Frau: In der Prämenopause resultieren verzögerte Menarche, primäre oder sekundäre Amenorrhö, Oligomenorrhö und Menorrhagien. Die Verkürzung der Lutealphase kann eine Infertilität zur Folge haben. Bei 50% der Frauen kommt es zur Galaktorrhö.

Diagnostik.

Klinisch: Wegen der auffälligen Zyklusstörungen werden Prolaktinome bei Frauen gewöhnlich früher erfasst als bei Männern. Die meisten weiblichen Patienten haben dann erst ein Mikroadenom, die Männer dagegen schon ein Makroadenom und in 40% der Fälle mit Einschränkungen des Gesichtsfeldes.

Laborbefunde: Fast immer sind die Prolaktinkonzentrationen im Serum beim Prolaktinom mit großem Abstand höher als bei anderen Ursachen einer Hyperprolaktinämie. Sie korrelieren mit der Tumorgröße, liegen aber in der Regel über 200 ng/ml. Bei 45 männlichen und 51 weiblichen Prolaktinompatienten betrugen die Durchschnittswerte des Serumprolaktin 2789±572 bzw. 292±74 ng/ml.

Normalwerte: 2–15 ng/ml.

Kernspintomographie: Bei entsprechend erhöhten Prolaktinwerten sichert die MRT die Diagnose und erlaubt die Größenbestimmung des Adenoms.

Differenzialdiagnosen.

Andere Hypophysenadenome oder Tumoren der Sellaregion: Bei entsprechender Größe können sie durch Druck auf den Hypophysenstiel, die Portalgefäße oder die Adenohypophyse den inhibitorischen Transport von Dopamin zu den laktotrophen Zellen unterbinden. Die Prolaktinspiegel liegen in diesen Fällen meistens deutlich unter 150 ng/ml.

Krankheiten: Hypothyreose (TRH stimuliert PRL-Sekretion), chronische Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, Epilepsie.

Pharmaka: Dopaminantagonisten (Metoclopramid, Phenothiazine), Antidepressiva, Neuroleptika, H_2-Blocker, Reserpin, Verapamil, Opiate.

Physiologische Hyperprolaktinämie: Vorkommen bei Schwangerschaft, Laktation, Stress, Schlaf.

Therapie.

Medikamente

Dopaminagonisten: Durch Bindung an die D_2-Rezeptoren der Prolaktinomzellen drosseln sie die Prolaktinsekretion und lassen die Tumoren schrumpfen (Abb. 6.10). In einem hohen Prozentsatz der Fälle gehen die PRL-Spiegel in den Normbereich zurück. Gleichzeitig normalisieren sich die sexuellen Störungen. Die Adenome verlieren schnell an Größe, auch Makroadenome, die schon zu Sehstörungen geführt haben. Aufgrund ihrer guten Wirksamkeit, gelten die Dopaminagonisten als **Mittel der ersten Wahl**. Meistens müssen sie aber zeitlich unbegrenzt gegeben werden. Ungenügende Effekte können durch zu niedrige Dosierungen oder durch zu wenige Dopaminrezeptoren der Adenomzellen bedingt sein.

Bromocriptin: Semisynthetisches Ergotalkaloid, das am längsten in Gebrauch ist. **Dosis:** Initial 2-mal täglich 2,5 mg oral, langsam steigern auf maximal 20–30 mg/Tag. **Nebenwirkungen:** Relativ häufig (30–50%) kommen Übelkeit, Nasenverstopfung, digitale

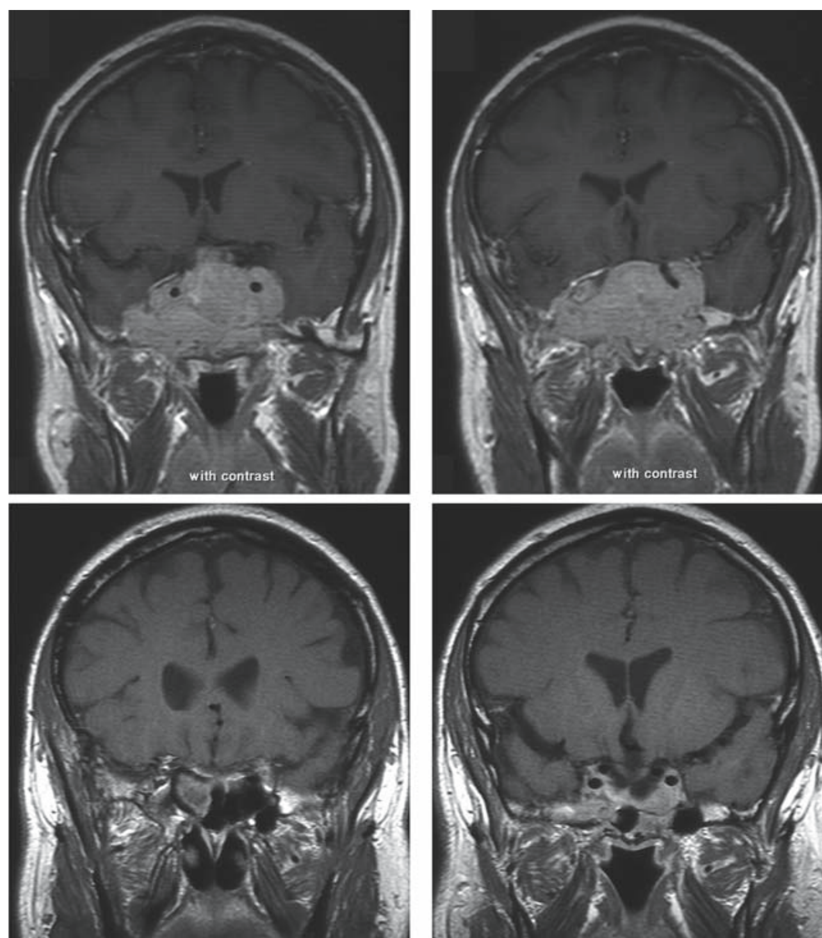


Abb. 6.10. Rückbildung eines riesigen Prolaktinoms unter Dopaminantagonisten (Cabergolin) bei einem Patienten mit Sehstörungen und Hypophyseninsuffizienz (MRT). Oben links vor Therapiebeginn, unten rechts nach weitgehender Rückbildung des Tumors. Die PLR-Konzentration im Serum sank von 10720 µg/l auf 886 µg/l (Sammlung Beil/Lüdecke, UKE Hamburg)

Vasospasmen und orthostatische Hypotonie vor, seltener sind Depressionen und Exazerbation einer Psychose. Einschleichende Dosierung reduziert die Nebenerscheinungen.

Cabergolin: Ebenfalls ein Ergotderivat, das aber länger als Bromocriptin an den D_2-Rezeptoren haftet und deshalb nur 1-mal wöchentlich (0,5–3 mg) gegeben werden muss. Auch die Nebenwirkungen sind schwächer. Die Erfolgsquote bezüglich PRL-Spiegel ist ähnlich wie mit Bromocriptin, während letzteres die Adenome stärker verkleinert. Wegen besserer Verträglichkeit und einfacherer Dosierung wird Cabergolin bevorzugt eingesetzt.

Pergolid: Ein modifiziertes Ergotalkaloid mit ähnlicher Wirkungsstärke wie Bromocriptin. **Dosis:** täglich 50–150 µg.

Quinagolid: Leitet sich nicht von Ergotalkaloiden ab, hat aber vergleichbare Wirksamkeit und Nebenwirkungen wie Bromocriptin. **Tagesdosis:** 0,09 mg. Etwa 50% der gegen Bromocriptin resistenten Fälle sprechen auf Quinagolid an.

Operation

Endonasale transsphenoidale Resektion: Die Erfolgsquote korreliert mit der Größe des Adenoms und der Höhe des Prolaktinspiegels. Bei Mikroadenomen werden die Prolaktinspiegel postoperativ in 70% der Fälle normal, steigen später aber bei 17% der für geheilt gehaltenen Patienten wieder an. Bei Makroadenomen wird postoperativ durchschnittlich nur in 32% der Fälle eine Normalisierung der PRL-Spiegel erreicht. Die Rezidivquote beträgt 19%.

Die Operation ist daher nur indiziert, wenn die Dopaminagonisten ungenügend wirken oder schlecht toleriert werden. Manche Patienten wollen operiert werden, weil ihnen die lang dauernde Medikamenteneinnahme lästig ist. Makroadenome sind bei bedrohlichen Verdrängungserscheinungen zu operieren.

Strahlentherapie

Mit konventioneller Methodik sind Wachstumshemmung und Verkleinerung der Prolaktinome zu erzielen. Die maximale Wirkung einschließlich der Normalisierung der PRL-Werte, tritt aber erst nach einigen Jahren ein. Außerdem kommt es später zur Einschränkung der Hypophysenfunktion. Über die **stereotaktische Radiotherapie** des Prolaktinoms liegen noch keine ausreichenden Erfahrungen vor.

6.1.8 Gonadotropin-sezernierende und hormoninaktive Adenome

Definition. Gonadotropin-sezernierende Adenome sind sehr selten. Sie sezernieren überwiegend FSH und die α-Untereinheit. Mit einem Anteil von >25% kommen Adenome vor, die keine Hormone sezernieren, wohl aber immunhistologisch nachweisbare Untereinheiten der Glykoproteinhormone (FSH, LH, TSH) synthetisieren. Am häufigsten sind es FSHβ-, LHβ- und die α-Untereinheit, die allen Glykoproteinhormonen gemeinsam ist. Auch die TSHβ-Untereinheit wird gefunden und in manchen Adenomzellen Prolaktin und GH. Etwa 4% sind hormoninaktive kortikotrophe Adenome, die histochemisch POMC, β-Lipotropin und β-Endorphin aufweisen. Alle diese Adenome haben offenbar einen Sekretionsdefekt. Sie werden auch als »silent adenoma« bezeichnet.

Häufigkeit. Zur Prävalenz und Inzidenz gibt es keine Daten. Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen, in der Mehrzahl der Fälle nach dem 50. Lebensjahr.

Klinik.

Gonadotropin-sezernierende Adenome: Oft bestehen keine charakteristischen Symptome. Gewöhnlich ist FSH erhöht bei erniedrigtem LH. Bei diesen Patienten kann ein Hypogonadismus resultieren. Manche weibliche Patienten leiden an Unterleibsschmerzen infolge Überstimulation der Ovarien.

Hormoninaktive Adenome: Da endokrine Merkmale fehlen, werden sie gewöhnlich erst im Stadium von Makroadenomen an lokalen Tumorsymptomen erkannt (► Kap. 6.1.5). Häufigste Erstmanifestation sind Sehstörungen. Hormonale Störungen können durch die sekundäre Hyperprolaktinämie entstehen.

Diagnostik.

Hormonstatus: Zum Ausschluss eines sezernierenden Adenoms sind **alle Hypophysenhormone** zu bestimmen. Sehr oft erhöht ist bei Makroadenomen das Prolaktin, allerdings deutlich weniger als beim Prolaktinom. Wahrscheinlich ist für das Pseudoprolaktinom eine Kompression der Hypophyse oder des Hypophysenstiels verantwortlich. Da es durch Verdrängung der Adenohypophyse zur Hypophysenunterfunktion kommen kann, ist auch die **Bestimmung der peripheren Hormone** (Cortisol, T3, T4, Testosteron, Östradiol, IGF-1) erforderlich.

Ophthalmologische Untersuchung: Von großer Bedeutung zur Früherfassung von Sehnervenläsionen.

Bildgebende Verfahren: Lokalisation und Ausdehnung werden am besten mit der **Magnetresonanztomographie** erfasst (Abb. 6.11), sekundäre Läsionen an Knochenstrukturen mit dem CT.

Therapie.

Endonasale, transsphenoidale Resektion: Indiziert beim Vorliegen lokaler Kompressionssymptome, bei sekundärer Hypophyseninsuffizienz und deutlicher Größenzunahme, solange noch Aussicht auf eine totale Resektion besteht. Nur 5–10% der Tumoren müssen transkranial operiert werden. Manchmal sind beide Verfahren zeitversetzt anzuwenden. Von den Patienten mit Sehstörungen können postoperativ 75% wieder weitgehend normal sehen. Rezidive sind relativ häufig (32% in 76 Monaten). Bei der kompletten Exstirpation eines Tumors ist postoperativ eine komplett Herniation der suprasellären Zysterne in den intrasellären

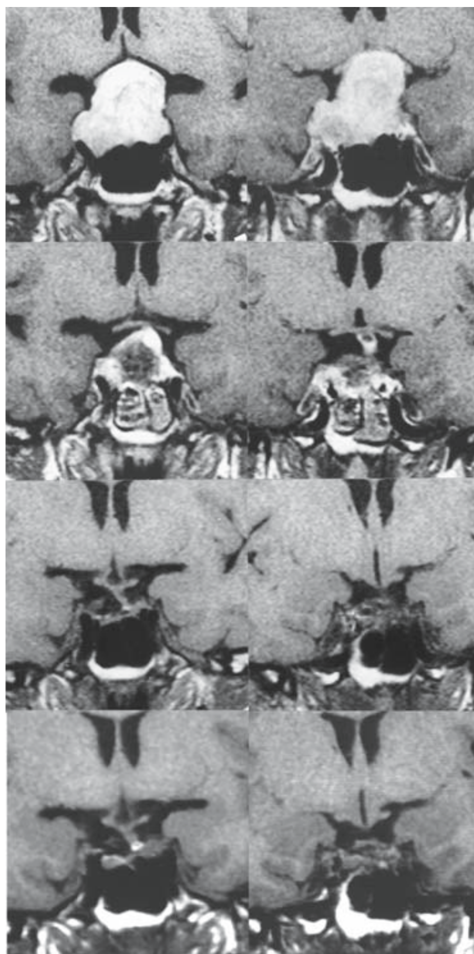


Abb. 6.11. Bilderfolge (MRT) vor und nach transnasaler Operation eines großen hormoninaktiven Hypophysenadenoms (Sammlung Dr. D. Lüdecke)

MRT vor transnasaler OP eines großen supra- und rechts parasellären hormoninaktiven Adenoms

6 Tage postoperativ fraglicher Adenomrest rechts und Muskelimplantat, Sehstörung verschwunden, keine Therapie

6 Monate später kein sicherer Adenomrest

10 Jahre später kein sicheres Adenomrezidiv

weitere Kontrollen im Abstand von 3 Jahren

Raum (»empty sella«) zu erwarten. Die Prolaktinwerte können wieder steigen.

Strahlentherapie: Indiziert bei postoperativen Rezidiven, die durch jährliche MRT-Kontrollen rechtzeitig zu erfassen sind.

Medikamentöse Therapie: Dopaminagonisten, GnRH-Antagonisten und Somatostatinanaloga reduzieren die Adenomgröße und Sehstörungen nicht effektiv. Eine durch Kompression entstandene hypophysäre Insuffizienz ist sorgfältig zu substituieren.

6.1.9 ACTH-sezernierende Adenome

Siehe ► Kap. 6.3.6.

6.1.10 TSH-sezernierende Adenome

Siehe ► Kap. 6.2.5.

6.1.11 Insuffizienz der Adenohypophyse

Ätiologie.

Hereditäre Ursachen: Generell selten.

Fehlbildungen der Hypophyse: Aplasie oder Hypoplasie bei kraniofazialen Entwicklungsanomalien.

Transkriptionsfaktordefekte: Die Entwicklung der Adenohypophyse von der Stammzelle (Primordialzelle) aus der Rathke-Tasche zu den spezifischen hormonbildenden Zellen durchläuft mehrere Zwischenstufen. Auf jeder Zwischenstufe wird ein Transkriptionsfaktor exprimiert, der die Genaktivierung für die folgende Entwicklungsstufe besorgt. An den Genen für die Transkriptionsfaktoren kommen meist rezessive Defekte vor, die zu mehr oder weniger umfangreichen Hormondefekten führen:

- HESX1-Defekt: Mangel an GH, PRL, TSH, LH, FSH und ACTH
- LHX3-Defekt: Mangel an GH, PRL, TSH, LH und FSH

- PROP1-Defekt: Mangel an GH, PRL, TSH, LH und FSH
- POU1F1-Defekt: Mangel an GH und PRL.

Genetische Rezeptordefekte für die hypothalamischen Releasingfaktoren: Der Hormonmangel kann einzeln GH und ACTH betreffen oder LH und FSH gemeinsam.

Mangel an hypothalamischen Releasingfaktoren: ▶ oben.

Mutationen an den Hormonmolekülen: GH-1 (GH-Mangel), FSHβ (FSH-Mangel), LHβ (LH-Mangel), POMC (ACTH-Mangel, TSHβ (TSH-Mangel).

6

Erworbene Ursachen:
- **Tumoren:** Hypophysenadenome, Kraniopharyngeome, Meningiome, Gliome, Germinome, Ependynome.
- **Ischämische Nekrose:** Postpartal (Sheehan-Syndrom) durch Gefäßspasmus nach Blutverlusten und Kreislaufkollaps unter der Geburt, außerdem bei Arteriitis temporalis, Sichelzellanämie, Arteriosklerose und Diabetes mellitus.
- **Infiltrative Erkrankungen:** Autoimmunhypophysitis, Lymphome, Plasmozytom, Sarkoidose, Hämochromatose.
- **Infektionen:** Tuberkulose, Toxoplasmose, Pilzinfektionen, Zytomegalie.
- **Traumen:** Schädelverletzungen, Abriss des Hypophysenstiels.
- **Iatrogene Fälle:** Partielle oder totale Hypophysektomie. Strahlentherapie der Sella oder des Nasopharynx.
- **Idiopathische Fälle:** Relativ häufig (10%), oft nur monohormonal.

Klinik. Beschwerden und Symptome richten sich nach dem Ausmaß und der Geschwindigkeit des hypophysären Funktionsausfalls. Plötzlicher totaler Hypophysenverlust (Panhypopituitarismus), z.B. nach Hypophysektomie. Eine Hypophysenapoplexie oder eine massive ischämische Nekrose führt zu einem schweren akuten Krankheitszustand, vor allem durch die Nebenniereninsuffizienz. Erstes Symptom ist ein Diabetes insipidus. Die ADH-Sekretion geht jedoch im Hypothalamus weiter, so dass später nur ein leichter Grad des Diabetes insipidus zurückbleibt.

Die langsam fortschreitende Destruktion der Hypophyse führt dagegen zu schleichend einsetzenden Symptomen, die längere Zeit verkannt werden können. Bei der häufigsten Ursache, dem Hypophysentumor, fällt zuerst die GH-Sekretion aus, gefolgt von der Sekretion der Gonadotropine. ACTH- und TSH-Mangel werden weniger häufig und später manifest. Raumfordernde Prozesse in der Sellaregion führen durch Kompression des Hypophysenstiels und der Hypophyse zur Hyperprolaktinämie. Ein Prolaktinmangel kommt nur bei kompletter Zerstörung der Adenohypophyse vor.

Allgemeinsymptome: Blässe und wachsartige Konsistenz der Haut (Turgorverlust) mit Faltenbildung um Mund und Augen, die zu vorgealtertem Aussehen führt. In der Regel normales Körpergewicht (keine Kachexie). Mäßige normochrome Anämie. Apathie, Körperschwäche, Vitalitätseinbuße, gelegentlich Psychosen.

GH-Mangelsymptome: Energieverlust, abdominale und viszerale Fettansammlung, Hyperlipidämie, Abnahme der Knochendichte.

Gonadotropin-Mangelsymptome: Bei Frauen Amenorrhö und Manifestationen des Östrogendefizits (Brustatrophie, Hauttrockenheit, vermindertes Vaginalsekret), auch Libidoverlust. Bei Männern Herabsetzung von Libido und Potenz, Reduzierung der sekundären Geschlechtsbehaarung und der Muskulatur.

ACTH-Mangelsymptome: Adynamie, orthostatische Hypotonie und Dehydratation, zunächst nur bei Stressbelastung. Hypoglykämie nach längerem Fasten oder Alkoholkonsum kann das einzige Symptom sein. Statt der Hyperpigmentation bei primärer Nebenniereninsuffizienz kommt es eher zur Depigmentation oder zum geringeren Bräunungseffekt des Sonnenlichts. Der Ausfall der andrenalen Androgene bewirkt bei der Frau Libidoverlust und Verminderung der Achsel- und Schambehaarung.

TSH-Mangelsymptome: Kälteintoleranz, Obstipation, Blässe und Trockenheit der Haut, Heiserkeit, Bradykardie. Ein Myxödem wie bei primärer Hypothyreose entsteht selten. Hypercholesterinämie und Karotinämie sind ungewöhnlich.

Prolaktin-Mangelsymptome: Ausbleiben der Laktation in der postpartalen Phase.

Diagnostik. Durch die **gesonderte Bestimmung der Hypophysenhormone** lassen sich Umfang und Ausmaß der hypophysären Funktionsstörung ermitteln:

Wachstumshormon: Die radioimmunologische Einzelbestimmung ist wegen der pulsatilen Sekretion des GH nicht verwertbar. Als Goldstandard gilt der **Insulintoleranztest (ITT):** GH-Bestimmung nach 0,1–0,15 IU/kg Insulin i.v. 6-mal aller 15 Minuten. Normaler Maximalwert 17–22 μg/l, bei GH-Mangel 0,6–0,95 μg/l. Ähnlich aufschlussreich ist der **Arginin-GHRH-Test.** Screening: IGF-1 im Serum <84 ng/ml bedeutet Verdacht auf GH-Mangel.

ACTH: Erniedrigte Serumwerte von ACTH (<9 ng/l) und Cortisol (<6,2 μg/dl) im Zeitraum von 7–9 Uhr zeigen einen deutlichen ACTH-Mangel an. Bei niedrig-normalen Werten kann die Funktionsreserve direkt mit dem Insulintoleranztest (normaler Maximalwert >20 mg/dl) bestimmt werden. Indirekte Stimulation erfolgt beim **Metyrapon-Test.** Diese Substanz bewirkt eine reaktive ACTH-Ausschüttung, da sie durch Hemmung der adrenalen 11β-Hydroxylase die Cortisolsynthese blockiert. Das ACTH steigert die Steroidsynthese folglich nur proximal des Enzymblocks. **Durchführung:** Um 23 Uhr orale Gabe von 30 mg Metyrapon/kg, Blutentnahme an nächsten Morgen um 8 Uhr. Normalwerte von Desoxycorticosteron (DOC): ≥7 μg/dl.

! Belastungstest nur unter ärztlicher Aufsicht durchführen.

Nach längerem ACTH-Defizit ist mit dem **ACTH-Test** (Synacten®) eine sekundäre Unterfunktion der Nebennierenrinde nachzuweisen. **Normalwert:** 60 min nach Gabe 1 Amp. Synacten (25 IE) i.v. steigt das Cortisol um ≥7 µg/dl an.

Thyreotropin: Herabgesetzte Werte im Serum für T_4, freies T_4, T_3 und TSH. Letzteres müsste bei einer primären Unterfunktion der Schilddrüse erhöht sein.

Gonadotropine: Bei sekundärem Hypogonadismus sind FSH und LH im Serum trotz herabgesetzter Konzentrationen der Sexualhormone normal oder niedrig.

GnRH-Test: 20–30 Minuten nach i.v. Injektion von 100 µg GnRH sind beim Gesunden LH auf das 2–3fache und FSH auf das 1,5–2fache angestiegen, bei Gonadotropinmangel nicht.

Clomifentest: Die Substanz reagiert mit den hypothalamischen Rezeptoren für Östradiol und Testosteron, so dass die Hemmwirkung beider Hormone auf die GnRH-Sekretion abgeschwächt wird. Nach 5- bis 6-tägiger Gabe von Clomifen (2-mal tgl. 50 mg) steigen die Plasmagonadotropine normalerweise deutlich an. Ein negatives Ergebnis spricht für sekundären Hypogonadismus.

Prolaktin: Erniedrigte Werte kommen nur bei schwerer Destruktion der Adenohypophyse vor. Erhöhte Werte sind bei raumfordernden Prozessen in der Sellaregion häufig und bewirken einen sekundären Hypogonadismus. Sie können auch ein Indiz für weitere hypophysäre Hormondefizite sein. Beim Prolaktinom sind die Polaktinkonzentrationen noch um eine Größenordnung höher (▶ Kap. 6.1.7). Bei Verdacht auf hypophysäre Funktionsstörungen ist die Prolaktinbestimmung ein wichtiger Screening-Test.

Therapie.

Kausale Maßnahmen: Operative oder medikamentöse Behandlung von Hypophysentumoren mit sekundärer Hypophyseninsuffizienz.

Hormonsubstitution:
- **ACTH:** Cortisol (Hydrocortison) je nach Defizit 10–20 mg/Tag, morgens die Hälfte, nachmittags und abends je ein Viertel oder morgens zwei Drittel und abends ein Drittel der Tagesdosis. Bei **Hypophysenoperation:** präoperativ 100 mg, danach 6-stündlich 50 mg i.v. Später deutliche Dosiserhöhung bei schwerem Stress und interkurrenten Erkrankungen.
- **TSH:** L-Thyroxin 50–150 mg in einer Tagesdosis, je nach Höhe des Defizits. Einschleichende Dosierung bei länger vorbestehender Hypothyreose.
- **Gonadotropine:**
  - **Bei Männern:** Testosteronönanthat 250 mg i.m. in Abständen von 3–4 Wochen oder 150 mg i.m. im Abstand von 14 Tagen. Die orale Substitution mit Testosteronundecanoat (2–4 Kapseln zu 40 mg/Tag) hat den Nachteil variabler Resorption. Testosteronpflaser auf die Skrotalhaut sind eine Alternative.
  - **Bei Frauen:** Östrogensubstitution bis zum 50. Lebensjahr, danach in der Regel entbehrlich bzw. nicht mehr sinnvoll.
  - **Infertilität** wird bei beiden Geschlechtern im Prinzip mit intermittierenden GnRH-Infusionen behandelt.

Wachstumshormon: Die Substitutionsbehandlung bei Erwachsenen kam erst ab 1985 in Betracht, als rekombinantes GH verfügbar wurde. Zu erzielen ist eine Reduzierung des abominalen und viszeralen Fetts, ein Anstieg des HDL-Cholesterin und der Knochendichte. Eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, der psychischen Verfassung und ganz allgemein der Lebensqualität wird nicht von allen Untersuchern bestätigt. Zu bedenken sind hoher Preis, tägliche Injektionen und Nebenwirkungen (Arthralgien, Myalgien, Ödeme) in 30% der Fälle. Auch ein erhöhtes Risiko von Malignomen bzw. Rezidiven wird diskutiert. Initialdosis: 0,2–0,3 mg/Tag als nächtliche subkutane Injektion.

Kontrolle von IGF-1, da der Normalwert nicht überschritten werden soll.

Von Athleten wurde GH als Dopingmittel zur Steigerung der Muskelkraft benutzt. Der Effekt ist fraglich. Die Gefahr von akromegaloiden Nebenwirkungen ist jedenfalls gegeben.

6.1.12 Unterfunktion der Neurohypophyse (zentraler Diabetes insipidus)

Klassifizierung des Diabetes insipidus. Der Diabetes insipidus ist eine Erkrankung, bei der abnorm große Mengen eines hypoosmolaren Urins ausgeschieden werden. Nach der Ätiologie sind folgende Formen zu unterscheiden:
- **Zentraler oder neurogener Diabetes insipidus:** Ursache ist der Ausfall ADH-produzierender hypothalamischer Neurone mit Herabsetzung der ADH-Sekretion. Die resultierende Polyurie steigert die Plasmaosmolalität und stimuliert so das Durstzentrum zu einer sekundären Polydipsie.
- **Nephrogener oder renaler Diabetes insipidus:** Ursache ist eine totale oder partielle ADH-Resistenz der distalen Tubuli und der Sammelrohre. Wie beim ADH-Mangel resultiert eine Störung der Wasserrückresorption mit Steigerung der Plasmaosmolalität und kompensatorischer Polydipsie.
- **Primäre Polydipsie:** Die hypotone Polyurie kommt durch abnorm große Trinkmengen von Wasser und hypotonen Flüssigkeiten zustande. **Mögliche Ursachen:** Psychiatrische Störungen, habituelle Anomalie, Durststimulation durch hypothalamische Läsionen (Sarkoidose).

Ätiologie. Kausalfaktoren des zentralen Diabetes insipidus sind:
- **Hereditärer hypothalamischer Diabetes insipidus:** Manifestiert sich erst im Laufe der Kindheit und nicht wie der hereditäre renale Diabetes insipidus schon nach der Geburt. Die Krankheit ist autosomal-dominant erblich. Der an über 30

unterschiedlichen Familien untersuchte Gendefekt kann das ADH- bzw. Vasopressinmolekül betreffen. Am häufigsten kommt eine abnorme Faltung des Neurophysins vor, die im Laufe der Zeit zur Schädigung der ADH-bildenden Neuronen führen könnte. Mutante Prohormone werden in den Neuronen gespeichert.

- **Neoplasien:** Kraniopharyngeome, supraselläre Germinome oder Pinealome, Metastasen (Mamma- und Bronchialkarzinome, auch andere), Lymphome, leukämische Infiltrate.
- **Traumen:** Hypophysektomie, Schädelverletzungen. Entfernung der Hypophyse oder Durchtrennung des Hypophysenstiels führen nur zu einem passageren Diabetes insipidus. Es müssen mehr als 80% der ADH-bildenden hypothalamischen Neurone zerstört sein, ehe ein permanenter Diabetes insipidus entsteht.
- **Infektionen:** Enzephalitis, Meningitis, Tuberkulose, Lues.
- **Vaskuläre Läsionen:** Zerebrovaskuläre Insulte, postpartaler Hypophyseninfarkt, Aneurysmen.
- **Granulomatöse Erkrankungen:** Eosinophiles Granulom, Sarkoidose, Wegener-Granulomatose.
- **Selektive Zerstörung der Osmorezeptoren:** Bei Hyperosmolarität des Plasmas wird zu wenig oder kein ADH sezerniert und weiter ein hypoosmolarer Harn ausgeschieden. Die ADH-Sekretion wird schließlich über die Barorezeptoren stimuliert, die infolge der resultierenden Hypovolämie in Aktion treten.

Klinik. Die Kardinalsymptome des Diabetes insipidus sind allen 3 Formen gemeinsam:

- Polyurie
- Polydipsie und
- Durst.

Meist tritt eine **Nykturie** auf, bei **Kindern** kommt es nicht selten zur **Enuresis.** Die damit verbundenen Schlafstörungen können zu chronischer Müdigkeit führen. Beim neurogenen Diabetes insipidus können Symptome des Grundleidens und Manifestationen einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz vorhanden sein.

Solange die Flüssigkeitszufuhr die renalen Flüssigkeitsverluste ausgleicht, ist der körperliche Untersuchungsbefund unauffällig. Zeichen der **Dehydratation** entwickeln sich jedoch schnell, wenn die Trinkmenge durch Nachlassen des Durstes, körperliche Gebrechen oder äußere Umstände unter den Bedarf sinkt. Auch bei primärer Polydipsie führt plötzlicher Flüssigkeitsentzug zur Dehydratation, weil das renale Konzentrierungsvermögen durch Auswaschung des Interstitiums herabgesetzt ist.

Diagnostik. Symptomatisch wird der Diabetes insipidus, wenn die Harnmenge 3–4 Liter pro Tag überschreitet. Bei totalem ADH-Ausfall können Tagesmengen von 20 Litern erreicht werden.

Zur Erkennung und Unterscheidung der einzelnen **Formen des Diabetes insipidus** führen die folgenden **diagnostischen Schritte:**

- **Nachweis der hypotonen Polyurie:** Harnmenge >3000 ml/Tag, Osmolalität des Harns <300 mosmol/kg H_2O.
- **Ausschluss einer osmotischen Polyurie:** Diabetes mellitus, chronische Niereninsuffizienz mit Isosthenurie und Azotämie.
- **Dehydratationstest:** Beginn morgens mit Bestimmung der Ausgangswerte von Körpergewicht, Harnosmolalität, Plasmaosmolalität und Na-Konzentration des Serum. Die Dauer des Durstens umfasst 8 Stunden. Alle 2 Stunden oder bis zum Verlust von 5% des Körpergewichts Kontrolle der Harnmenge und Harnosmolalität. Plasmaosmolalität und Serum-Na werden 4-stündlich gemessen.

Wenn die Osmolalität des Harns nicht über 300 mosmol/kg H_2O gestiegen ist, nachdem Plasmaosmolalität und Serum-Na die oberen Grenzwerte (295 mosmol/kg bzw. 145 mosmol/kg H_2O) überschritten haben, ist eine primäre Polydipsie auszuschließen. Es kann sich dann nur um einen neurogenen oder einen kompletten nephrogenen Diabetes insipidus handeln.

ADH-Test: Zur Unterscheidung von neurogenem und nephrogenem Diabetes insipidus werden 2 µg Desmopressin (synthetisches Vasopressinanalogon) intramuskulär injiziert. Anschließend bestimmt man nach 30, 60 und 120 Minuten die Harnosmolalität. Der Ausgangswert der Plasmaosmolalität sollte (spontan oder nach Dehydratation) >295 mosmol/kg H_2O betragen bei einer Harnosmolalität <300 mosmol/kg H_2O. Bei neurogenem Diabetes insipidus steigt die Harnosmolalität um etwa 200 mosmol/kg H_2O an, bei der nephrogenen Form bleibt sie <300 mosmol/kg H_2O.

Kernspintomographie der Sellaregion: Beim neurogenen Diabetes insipidus zur Erfassung hypophysärer oder hypothalamischer Läsionen.

Therapie.
Wasserzufuhr: Wasser, in adäquater Menge zugeführt, ist das wichtigste Therapeutikum. Auch bei gestörtem Durstempfinden ist für kompensierende Trinkmengen zu sorgen.

Substitution: Zur Verfügung steht Desmopressin, ein Vasopressin-Analogon mit verlängerter Halbwertszeit, das hauptsächlich mit den renalen V_2-Rezeptoren reagiert und nur schwach mit den V_1-Rezeptoren der Widerstandsgefäße. Bevorzugt wird die intranasale Anwendung von Desmopressin (10–40 µg/Tag, 1–4 Sprühstöße). Es kann auch oral (0,1–0,2 mg/Tag) und parenteral appliziert werden (0,1–2,0 µg/Tag).

Beim **nephrogenen Diabetes** insipidus können hohe Dosen von Desmopressin (bis 5 µg i.m.) wirksam sein.

Beim **partiellen neurogenen Diabetes** insipidus lässt sich die Diurese mit Chlorpropamid drosseln. Bei nephrogenen Diabetes insipidus sind Thiaziddiuretika und Indomethazin hilfreich. Für die primäre Polydipsie gibt es kein bewährtes Mittel.

6.1.13 Überfunktion der Neurohypophyse – Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion

Definition. Nichtosmotisch stimulierte ADH-Sekretion mit Hyponatriämie bei Euvolämie. Abzugrenzen von der Hyponatriämie durch ADH-Sekretion bei Hypovolämie und Wasserretention bei arterieller Hypovolämie, ▶ Kap. 3.2).

Ätiologie. Eine von der Osmo- und Volumenregulation unabhängige, permanente ADH-Sekretion wird bei diversen Krankheitszuständen beobachtet. Ferner können einige Pharmaka die Ausschüttung des ADH steigern. Häufigste Ursachen sind:
- **Erkrankungen des Zentralnervensystems:** Schädelfraktur, subdurales Hämatom, Subarachnoidalblutung, zerebrale Gefäßthrombose, Enzephalitiden, Meningitiden, Lupus erythematodes, akute intermittierende Porphyrie
- **postoperative Phase:** Steigerung der ADH-Sekretion durch Schmerz, Narkotika und Emotionen
- **maligne Neoplasien:** kleinzellige Lungenkarzinome, Pankreaskarzinome, Lymphosarkome, Lymphogranulomatose, Thymome
- **gutartige Lungenerkrankungen:** Tuberkulose, Abszesse, Pneumonien, Empyem, chronische obstruktive Lungenerkrankung
- **Pharmaka:** selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI), Chlorpropamid, Vincristin, Vinblastin, Cyclophosphamid, Carbamazepin, trizyklische Antidepressiva, Narkotika.

Pathophysiologie. Die fixierte Antidiurese durch das inadäquat sezernierte ADH führt bei leicht gesteigerter Flüssigkeitsaufnahme zu allmählicher Speicherung freien Wassers mit Expansion der Körperflüssigkeiten und zur Verdünnungshyponatriämie. Trotz der Hyponatriämie beträgt die Osmolalität des Harns >100 mosmol/kg H_2O. Wenn sich das Plasmavolumen um mehr als 10% ausdehnt, steigt die Natriurese durch Herabsetzung der proximalen Rückresorption. Dadurch wird die Hypervolämie partiell kompensiert und das Auftreten von Ödemen und einer Hypertonie verhindert. Die erzwungene Natriurese bringt es mit sich, dass der Harn der Patienten auch bei großen Trinkmengen nicht verdünnt werden kann. Die ADH-Sekretion sinkt nicht mit der Osmolalität des Plasmas ab, wenn Flüssigkeit zugeführt wird. Hypoosmolalität herrscht nicht nur im extrazellulären, sondern auch im intrazellulären Raum. Die Gehirnzellen können aber einer übermäßigen Wasseraufnahme durch Ausscheidung von K^+ und organischen Soluten entgegenwirken. Insofern ist der schnelle Ausgleich einer Hyonatriämie gefährlich. Dass zentralnervöse Affektion und am ZNS angreifende Pharmaka zu einer nichtosmotischen ADH-Sekretion führen können, erscheint verständlich, da die ADH-sezernierenden Neurone im Hypothalamus liegen.

Klinik. Das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) ist durch eine annähernd normovolämische Hyponatriämie gekennzeichnet, die unterschiedliche Schweregrade erreichen kann. Leichte chronische Fälle ($[Na^+]$ 131–128 mmol/l) können symptomlos bleiben. Stärkere Grade der Hyponatriämie ($[Na^+]$ <120 mmol/l) verursachen durch Hirnschwellung neurologische Erscheinungen: Lethargie, Verwirrtheit, Muskelkrämpfe, Anorexie, Pseudobulbärparalyse, Koma, Cheyne-Stokes-Atmung und Krampfanfälle. Autoptisch wurden Hirnödem und zentrale Myelinolyse gefunden. Ödeme und Hochdruck fehlen.

Diagnostik. Es ist die zutreffende Ursache (▶ oben) herauszufinden. Serumelektrolyte und Blutzucker sind zu bestimmen. In unklaren Fällen sollte die Serumosmolalität direkt gemessen werden.

Differenzialdiagnosen. Vom SIADH sind klinisch die hypervolämische und die hypovolämische Hyponatriämie abzugrenzen.

Die **hypervolämische Hyponatriämie** ist durch Ödeme gekennzeichnet, die sich leicht auffinden lassen, und kardiale, hepatische oder renale Ursachen haben können.

Die **hypovolämische Hyponatriämie** geht mit Symptomen des allgemeinen Volumenmangels einher.

Eine Hyperglykämie ist auszuschließen oder zu korrigieren (100 mg/dl Glukose entspricht der Osmolarität von 1,6 mmol/l $[Na^+]$).

Therapie.
Kausale Maßnahmen: Nach Möglichkeit Ausschaltung der Krankheitsursache.

Symptomatische Maßnahmen: Beschränkung der täglichen Flüssigkeitszufuhr auf etwa 800–1000 ml. Bei akuter Wasserintoxikation mit neurologischen Symptomen sind unter Laborkontrollen Infusionen mit hypertoner Kochsalzlösung (200–300 ml 3%iger Kochsalzlösung) indiziert, wenn nötig mit anschließender Gabe von Diuretika (Furosemid). Länger bestehende Hyponatriämien dürfen nicht abrupt ausgeglichen werden, weil sonst die Komplikation der pontinen und extrapontinen osmotischen Demyelination droht. Bei leichteren Symptomen, lässt man den Na^+ Spiegel um 0,5 mmol/l/Stunde, bei schweren neurologischen Komplikationen um 1–2 mmol/l/Stunde ansteigen. Nachgewiesene Tumoren sind umgehend auszuschalten. In refraktären Fällen ist das Tetracyclinderivat Demeclocyclin 3–4×300 mg/Tag (Ledermycin®, durch die internationale Apotheke zu beziehen) indiziert.

6.2 Schilddrüse

6.2.1 Schilddrüsenhormone

Chemische Struktur

Die Schilddrüsenhormone sind jodierte Derivate der aromatischen Aminosäure Thyronin. Ihre Vorstufen, die Jodtyrosine, entstehen in der Schilddrüse durch die Jodierung von Thyrosinresten des Thyreoglobulins (◘ Abb. 6.12). Biologisch wirksam sind nur die beiden Schilddrüsenhormone Thyroxin 3,5,3',5'-L-Tetrajodthyronin (T_4) und 3,5,3'-L-Trijodthyronin (T_3), nicht deren jodierte Abbauprodukte.

Intrathyreoidale Hormonsynthese

Synthese und Speicherung der Schilddrüsenhormone finden in den sphärischen Follikeln der Schilddrüse statt. Umschlossen werden die Follikel von einem einschichtigen Epithel aus Thyreozyten, deren basale Oberfläche nach außen gerichtet ist. Die apikale Oberfläche ist dem Follikellumen zugewandt und mit feinen Zotten besetzt. Angefüllt sind die Follikel mit Thyreoglobulin, das histologisch als Kolloid erscheint.

Jodidaufnahme

Aus dem Blutplasma wird Jodid (J^-) durch aktiven Transport in die Epithelzellen der Follikel aufgenommen. Das geschieht zusammen mit Na^+ durch den an der basalen Oberfläche lokalisierten Natrium-Jodid-Symporter (NJS). An der apikalen Oberfläche befindet sich ein zweiter Transporter, Pendrin, der das Jodid in den Follikel schleust.

Thyreoglobulinsynthese

Die Epithelzellen bilden dieses zunächst unjodierte homodimere Glykoprotein (MG 660000), das pro Molekül 134 Tyrosylreste aufweist. Es wird in kleinen Bläschen an der apikalen Oberfläche des Epithels angereichert.

Jodidoxidation

An der apikalen Oberfläche der Thyreozyten wird das Jodanion durch metabolisch gebildetes H_2O_2 und die thyreoidale Peroxidase (TPO) zu nicht ionisiertem Jod oxidiert, das sofort weiterreagiert. (s. unten). Die TPO ist ein Hämprotein mit 10%igem Kohlenhydratanteil und 933 Aminosäuren, von den 844 in das Follikellumen hineinragen.

Jodination des Thyreoglobulins

Das elementare Jod wird unverzüglich in eine organische Bindung übergeführt. Es reagiert mit Tyrosinresten des Thyreoglobulin (Tg) zu Monojodtyrosin (MIT) und Dijodtyrosin (DIT), die in der Peptidkette verbleiben. Von den 134 Tyrosylresten des Thyreoglobulinmoleküls werden nur 25–30% jodiniert.

Jodthyroninbildung

Innerhalb des Thyreoglobulinmoleküls werden je 2 jodierte Tyrosinreste mittels einer Peroxidase oxidativ kondensiert:

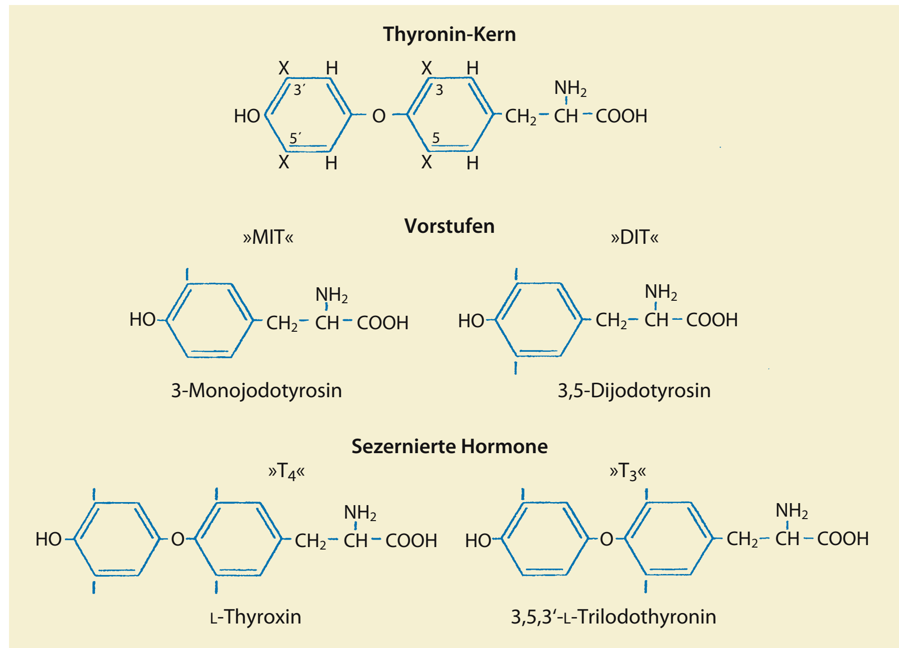


Abb. 6.12. Schilddrüsenhormone und Vorstufen

DIT + DIT → Tetrajodthyronin (T_4); DIT + MIT → Trijodthyronin (T_3).

Dabei bleibt ein Dehydroalanin in der Peptidkette zurück, die nicht gespalten wird. Von den jodinierten Tyrosylresten jedes Tg-Moleküls bilden nur 3 Tetrajodthyronin und nur einer Trijodthyronin. Das nunmehr reife Thyreoglobulinmolekül wird im Follikel angesammelt. Eine normale Schilddrüse von 20 Gramm speichert etwa 5000 µg T_4. Diese Menge reicht für einen euthyreoten Zustand von 50 Tagen aus.

Hormonsekretion der Schilddrüse

Resorption von Thyreoglobulin: Durch Pinozytose der Mikrovilli wird Thyreoglobulin aus der Kolloidsubstanz in die Epithelzellen aufgenommen.

Proteolyse des Thyreoglobulin: Die Kolloidtropfen fusionieren in den Zellen mit Lysosomen zu Phagolysosomen, deren Proteasen das Thyreoglobulin hydrolysieren. Dabei werden MIT, DIT, T_4 und T_3 freigesetzt. Die jodierten Tyrosine MIT und DIT werden in der Zelle dejodiert. Das dabei anfallende Jodid wird nach Oxidation zu Jod wieder zur Jodierung von Thyreoglobulin verwendet. Kleine Mengen T_4 werden zu T_3 dejodiert.

Sekretion der Schilddrüsenhormone: T_4 und T_3 verlassen die Epithelzellen der Follikel und gelangen ins Blut.

Sekretionsraten pro Tag:

- T_4: 80–100 µg
- T_3: 5–8 µg
- weitere 24–32 µg T_3 pro Tag werden extrathyreoidal gebildet (▶ unten).

Extrathyreoidale Hormonsynthese

Das T_4 wird ausschließlich in der Schilddrüse gebildet, während 80% des T_3 durch extrathyreoidale 5'-Dejodierung von T_4 entstehen. Die Reaktion wird von Dejodinasen katalysiert, die in 2 Typen vorkommen. Typ 1 (Propylthiouracil-sensitiv) dominiert in Leber, Niere und Schilddrüse und ist an den Zelloberflächen lokalisiert. Typ 2 (Propylthiouracil-resistent) wird im Gehirn, in der Hypophyse, in der Skelettmuskulatur, im Herzen und in der Schilddrüse angetroffen. Diese Dejodinase befindet sich im endoplasmatischen Retikulum, nahe dem Zellkern.

Wirksames Schilddrüsenhormon ist allein das T_3. Vom sezernierten T_4, das die Funktion eines Prohormons hat, werden etwa 40% in T_3 übergeführt. Die gleiche Menge wird durch die Dejodinase Typ 1 (D_1) an Position 5 des inneren Rings in inaktives rT_3 umgewandelt. Im ZNS, und in der Plazenta ist eine weitere Dejodinase (D_3) vorhanden, die T_4 in T_3 transformiert und beide Hormone durch Dejodierung am inneren Ring inaktivieren kann.

Plasmatransport der Schilddrüsenhormone

Proteinbindung: Im Blutplasma sind über 99,95% des T_4 und 99,5% des T_3 an Proteine gebunden. Wichtigstes Trägerprotein ist das Thyroxin-bindende Globulin (TBG), ein Glykoprotein (MG 56000) mit einer Bindungsstelle für T_4 oder T_3 pro Molekül. Kleinere Fraktionen werden vom Transthyretin (MG 54000) und vom Albumin gebunden.

Die Bindung der Schilddrüsenhormone an die Plasmaproteine ist eine reversible Reaktion, bei der im Gleichgewicht das meiste Hormon in gebundener Form vorliegt. Der Anteil des

freien Hormons beträgt beim T_4 nur 0,02%. Beim T_3 ist er mit 0,3% 8- bis 10-mal größer. Hormonal aktiv sind nur die freien Anteile.

Serumkonzentrationen: Im Serum ist die Gesamtkonzentration des T_4 50-mal höher als die des T_3. Die Konzentration des freien T_4 liegt aber nur 4-fach über der des freien T_3, da letzteres weniger fest an Proteine gebunden ist. Normalwerte: ▶ Kap. 6.6.2.

Wirkungen der Schilddrüsenhormone

Molekulare Mechanismen: Das wirksame Schilddrüsenhormon T_3 greift an einem Zellkernrezeptor an, der in den Zielzellen der Organe und Gewebe des Körpers an einer großen Zahl unterschiedlicher Gene verankert ist. Der Schilddrüsenhormonrezeptor (TR) wird als Homodimer oder zusammen mit dem Retinoid-X-Rezeptor (RXR) als Heterodimer an die spezifischen TREs (thyroid response elements) in der Promotorregion der Gene gebunden. Es gibt 2 TR-Gene (α und β), die an unterschiedlichen Chromosomen lokalisiert sind. Durch Splycing entstehen unterschiedliche Genprodukte. Aktive Proteine sind TRα-1 sowie TRβ-1, TRβ-2 und TRβ-3. Sie werden in den Geweben wie folgt exprimiert:

- **TRα-1:** im Gehirn, schwächer in Herz, Lungen und Skelettmuskeln
- **TRβ-1:** in allen Geweben, besonders in Nieren, Leber, Gehirn und Herz
- **TRβ-2:** hauptsächlich im Gehirn und in der Hypophyse, wo er durch T_3 supprimiert wird, daneben auch in der Cochlea
- **TRβ-3:** nur sehr schwach in Leber, Nieren und Lungen.

Mutationen am TRβ-Gen führen zum seltenen Krankheitsbild der Schilddrüsenhormonresistenz (▶ unten).

Durch die Reaktion des T_3 mit dem Rezeptor wird die Transkriptionsrate des betreffenden Gens gesteigert und sein Genprodukt (Enzyme, Strukturproteine etc.) vermehrt gebildet. Über die Genaktivierung moduliert das T_3 eine Vielzahl metabolischer Prozesse. Da diese Prozesse Zeit benötigen, tritt der maximale Effekt einer exogenen Hormonzufuhr erst nach Tagen ein. In manchen Fällen hat die Rezeptoraktivierung durch T_3 einen inhibitorischen Effekt. Ein Beispiel dafür ist die Drosselung der TSH-Sekretion in der Adenohypophyse.

Funktionen im Organismus: Die Schilddrüse spielt eine **zentrale Rolle im Energie-** und **Gewebestoffwechsel.** Die vielseitigen Effekte ihrer Hormone werden erst bei den Unter- und Überfunktionszuständen der Drüse deutlich, auf die in nachfolgenden Abschnitten eingegangen wird. An dieser Stelle sei nur auf die fundamentale Funktion des **Energiestoffwechsels** hingewiesen: T_3 steigert die Verbrennungsvorgänge und damit den 0_2-Verbrauch und die Wärmeproduktion im Organismus. Dieser Effekt scheint größtenteils auf einer gesteigerten Produktion der Na^+-/K^+-ATPase zu beruhen. Ausgenommen davon sind jedoch Gehirn, Lunge, Milz und Gonaden. Das die Natrium-Kalium-Pumpe antreibende Enzym hat einen sehr hohen Energieverbrauch. Auch die Zahl der Mitochondrien nimmt unter T_3-Einfluss zu. Die Stoffwechselsteigerung macht sich in der Erhöhung des Grundumsatzes bemerkbar.

Wachstum und Entwicklung: Die Schilddrüsenhormone stimulieren die Synthese von vielen Strukturproteinen, Enzymen und Hormonen und wirken beim Körperwachstum synergistisch mit dem GH zusammen, dessen Bildung sie zugleich fördern. Schilddrüsenhormonmangel führt zum Kretinismus, bzw. zum hypothyreoten Zwergwuchs. Bei frühkindlichem Mangel an Schilddrüsenhormonen leidet vor allem die Entwicklung des Gehirns.

Kohlenhydratstoffwechsel: Zur Deckung des Energieverbrauchs wirken die Schilddrüsenhormone an der Glukoseproduktion der Leber, der Glykogenolyse und der peripheren Glukoseutilisation mit.

Fettstoffwechsel: Die Schilddrüsenhormone stimulieren die Lipolyse im Fettgewebe und begünstigen die Oxidation der Fettsäuren in den Körperzellen.

Nervensystem: T_3-Rezeptoren sind im Gehirn weit verbreitet. Sie scheinen stimulierende Wirkungen zu vermitteln, die bei Unterfunktion der Schilddrüse defizitär sind und bei Überfunktion Erregungszustände hervorrufen.

Regulation der Schilddrüsenhormonproduktion

Stimulation durch Thyreotropin

In der Schilddrüse werden alle Schritte der Hormonsynthese und der Hormonsekretion durch TSH stimuliert:

- **Jodidstoffwechsel:** Jodidtransport in das Follikellumen, Bildung des Natrium-Jodid-Transporters, Blutfluss zur Schilddrüse.
- **Synthese der Schilddrüsenhormone:** Produktion von H_2O_2. Thyreoglobulin- und TPO-Synthese.
- **Schilddrüsenhormon-Sekretion:** Pinozytose des Thyreoglobulin. Transport von Thyreoglobulin ins Blutplasma durch die basolaterale Membran.
- **Mitogener Effekt:** Stimulation der Hyperplasie. TSH reagiert mit den TSH-Rezeptoren der Thyreozyten. Es handelt sich um G-Protein-gekopplte Rezeptoren, die nach der TSH-Bindung die Adenylatcyclase und die Phospholipase C aktivieren. Auf diesem Weg werden die verschiedenen Stoffwechseleffekte induziert.

Negative Feedbackregulation der hypophysären TSH-Sekretion

Bei einem Anstieg der freien Schilddrüsenhormone wird die TSH-Sekretion im Hypophysenvorderlappen gedrosselt, bei absinkenden Konzentrationen gesteigert. Die Steuerung der thyreotrophen Zellen erfolgt durch T_3 direkt. Durch T_4 indirekt nach intrazellulärer Dejodierung zu T_3. Wegen seiner höheren Plasmakonzentration spielt freies T_4 die größere Rolle.

Negative Feedbackregulation der hypothalamischen TRH-Sekretion

Die TRH-Sekretion der hypothalamischen Neurone wird hauptsächlich durch T_4 gesteuert, das die Blut-Hirn-Schranke leichter passiert als T_3. Das intrazellulär aus T_4 gebildete T_3 wirkt über den T_3-Rezeptor der Neurone. Bei erhöhten Konzentrationen der Schilddrüsenhormone erfolgt eine Hemmung, bei erniedrigten eine Steigerung der TRH-Sekretion.

Regulation durch Jodide

Die Schilddrüse passt sich sowohl an einen exogenen Jodidmangel als auch Jodidüberschuss an. Das geschieht über TSH, aber auch durch Jodid selbst. Ist wenig Jodid verfügbar, werden der Jodidtransport, T_4- und vor allem die T_3-Synthese unabhängig von TSH gesteigert. Bei steigendem Jodidangebot wird die Synthese von T_3 herabgesetzt. Hohe Jodidzufuhr (5 mg/Tag) hemmt die Synthese beider Hormone. Bei chronischer hoher Jodidexposition findet eine Adaptation statt: Durch Hemmung des Jodidtransports wird eine Blockade der Hormonsynthese verhindert. Jodidüberschuss hemmt auch die Proteolyse von Thyreoglobulin und damit die Freisetzung von T_3 und T_4. Dieser Effekt tritt innerhalb einiger Stunden ein und wird bei schwerer Thyreotoxikose therapeutisch genutzt.

Regulation der extrathyreoidalen T_3-Produktion

Die periphere Konversionsrate des T_4 in T_3 hängt hauptsächlich von der T_4-Produktion der Schilddrüse und von der intrazellulären 5'Dejodinaseaktivität ab. Die Konversion kann sich deshalb unabhängig von der Schilddrüsenfunktion verändern. Die in Leber und Nieren vorherrschende Dejodinase vom Typ 1 (D_1) produziert das meiste in die Zirkulation gelangende T_3. Ihre Aktivität ist bei fastenden und unterernährten Personen, bei vielen akuten und chronischen Krankheiten, bei Diabetes mellitus, Urämie und bei Hypothyreose herabgesetzt. Sie wird ferner durch Gallenkontrastmittel, Amiodaron, Glukokortikoide und Betarezeptorenblocker vermindert. Das Absinken der T_3-Konzentration kann zu einem geringen kompensatorischen Anstieg der TSH- und der T_4-Konzentration im Serum führen. Auch die Konzentration des rT_3 nimmt zu, weil sein Abbau zu Dijodthyronin verlangsamt ist. Gesteigert ist die D_1-Aktivität bei Hyperthyreose und sehr hoher Kalorienzufuhr.

Umgekehrt verhält sich die im Gehirn und in der Hypophyse lokalisierte Dejodinase vom Typ 2. Ihre Aktivität ist bei Hypothyreose im Gehirn gesteigert, um einem Absinken des T_3 entgegenzuwirken, in der Hypophyse jedoch gedrosselt, damit die TSH-Sekretion durch das niedrige T_3 stimuliert wird.

6.2.2 Schilddrüsendiagnostik

Körperliche Untersuchung

Inspektion

Von vorn und von der Seite beim sitzenden Patienten, der den Hals leicht gestreckt hält. Bei einem Wasserschluck wird die Verschieblichkeit beurteilt (Fixation bei großen Strumen und Karzinomen). Messung des Halsumfangs in Schilddrüsenhöhe.

Palpation

Im Stehen von hinten mit den Fingerspitzen beider Hände. Beurteilung der Form, Größe und Erfassung von Knotenbildungen. Möglich ist auch die Abtastung von vorn mit dem Daumen nach seitwärts und beim Schluckakt. Tastbares Schwirren bei Thyreotoxikose.

Auskultation

Bei stark vaskularisierten hyperthyreoten Strumen ist ein systolisches oder kontinuierliches Strömungsgeräusch zu hören.

Labordiagnostik

Bestimmung der **Schilddrüsenhormone im Serum** sowie von **Thyreoglobulin** und den **Schilddrüsenautoantikörpern** (Tab. 6.1). Ein **Screening** ist nur mit TSH und FT_4 bei Bedarf sinnvoll (Tab. 6.2).

Quantitative Schilddrüsenszintigraphie

Als Radiopharmakon wird fast ausschließlich ^{99m}Technetium (^{99m}Tc-Pertechnetat) verwendet. Es wird von den Thyreozyten wie Jod aufgenommen. Innerhalb der ersten 20–30 Minuten nach intravenöser Injektion korreliert der ^{99m}Tc-Thyroidea-Uptake (TcTU) ausreichend genau mit der Jodclearance der Schilddrüse (Abb. 6.13).

Technik: 20 Minuten nach Injektion von 20–80 MBq ^{99m}Tc-Pertechnetat wird die Schilddrüse mit einer hochauflösenden Kleinfeld-Gamma-Kamera abgebildet. Eine Farbskala von blau über gelb und grün nach rot korreliert mit der Stoffwechselaktivität bzw. der Schichtdicke. Zur Messung des Uptake werden die in der Spitze vor der Injektion gemessenen Impulse (abzüglich Untergrundimpulse) zu den über der Schilddrüse gemessenen in Beziehung gesetzt.

Interpretation: Beurteilt wird das Speicherungsmuster (mehr oder minder speichernde Areale) und der TcTU unter Berücksichtigung von Vorbehandlung, klinischen Symptomen, Laborwerten und sonographischen Befunden. **Kalte Knoten** können durch ein Karzinom, eine Zyste, Entzündung oder Blutung bedingt sein, **heiße Knoten** durch autonome Adenome oder knotige Hyperplasie.

Der TcTU-Wert ist vom Funktionszustand, Jodgehalt und von der Größe der Schilddrüse abhängig (Tab. 6.3).

Szintigraphie mit Radiojod

^{131}Jod war früher das Standardisotop für die Schilddrüsendiagnostik. Wegen seiner hohen (evtl. kanzerogenen) Strahlendosis (80 rad auf die Schilddrüse pro Untersuchung) wird es nur noch bei Schilddrüsenkarzinomen verwendet: Zum Ausschluss von speicherndem Restgewebe nach Thyreoidektomie oder Lokalre-

6

Tabelle 6.1. Labordiagnostik zur Überprüfung der Schilddrüsenfunktion

Parameter		Normalwerte	Erhöhte Werte
Hormone	TSH (Thyreotropin) T_4 (Thyroxin) T_3 (Trijodthyronin) FT_4 (freies Thyroxin) FT_3 (freies Trijodthyronin)	0,27–4,2 µIU/ml 5,1–14,1 µg/dl 0,8–2,0 ng/ml 0,93–1,7 ng/dl 2,57–4,43 pg/ml	
Thyreoglobulin		2–70 ng/ml	– endemischen und multinodulären Strumen – Hyperthyreosen (nicht bei Thyreotoxicosis factitia) – benignen und malignen Schilddrüsentumoren Bei Antikörpern gegen Tg, die auch in Normalseren vorkommen, ist eine zuverlässige Tg-Bestimmung nicht möglich.
Thyreoglobulin-Screening	Kontrolle der vollständigen Resektion eines Schilddrüsenkarzinoms bzw. Früherkennung von Rezidiven	Tg-Sollwert nach Therapie <2 ng/ml	
Schilddrüsenautoantikörper	Thyreoglobulin-Antikörper (TAK)	<40 U/l	Immunthyreoiditis, Myxödem, Hypothyreose, Hyperthyreose, Schilddrüsenkarzinom, Struma lymphomatosa Hashimoto, Struma nodosa
	Thyreoidea-Peroxidase-Antikörper (TPO)	<35 U/ml	Bei Autoimmunthyreoiditis (Morbus Basedow, Hashimoto), Hypothyreose und beim TSH-Anstieg unklarer Ursache
	TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK)	<10 U/l	führen zur TSH-analogen Stimulation der Schilddrüse bei Morbus Basedow

Tabelle 6.2. Screening von TSH und FT_4

Befunde	Hinweise auf
TSH und FT_4 normal	normale Schilddrüsenfunktion
TSH supprimiert, FT_4 erhöht	primäre Hyperthyreose
TSH und FT_4 erhöht	sekundäre Hyperthyreose (Hypophysenadenom)
TSH supprimiert, FT_4 normal	euthyreote Autonomie der Schilddrüse
TSH und FT_4 erhöht	Schilddrüsenhormonresistenz
TSH erhöht, FT_4 erniedrigt	primäre Hypothyreose
TSH erhöht, FT_4 normal	kompensierte primäre Hypothyreose
TSH niedrig normal, FT_4 erniedrigt	sekundäre (hypophysäre) Hypothyreose

Tabelle 6.3. TcTU-Wert in Abhängigkeit vom Funktionszustand

Funktionszustand	TcTU-Wert in %
Normal große Schilddrüse, kein Jodmangel	0,5–2
Normal große Schilddrüse, Jodmangel	1,5–5
Struma mit Jodmangel	bis 15
Struma mit funktioneller Autonomie	bis 20
Morbus Basedow	bis 40

zidiven und bei der Ganzkörperszintigraphie zum Metastasennachweis.

^{123}Jod ist wahrscheinlich das ideale Isotop für Schilddrüsenuntersuchungen, aber teuer. Die Strahlenbelastung beträgt nur 1% von der mit ^{131}Jod durchgeführten. Die Auflösung der Scans ist besser als mit Technetium.

Bildgebende Verfahren

Sonographie

Die normale Schilddrüse stellt sich sonographisch mit einer homogenen, **fein granulierten Echostruktur** dar (Abb. 6.13). Das Echomuster resultiert u.a. aus der Größe der Schilddrüsenfollikel. Die **Gewebestruktur** kann **echonormal** (normale Follikelgröße), **echoarm** (mikrofollikuläre Gewebsstrukturen), **echoreich** (makrofollikuläre Strukturen) oder **echofrei** (Zysten) sein:

- Beim **Morbus Basedow** sieht man inhomogene Echomuster mit diffuser Echoarmut.
- Bei einer **Thyreoiditis** sind unscharf begrenzte echoarme Areale feststellbar.
- **Echoreiche Knoten** mit zystischen Anteilen sind bei Knotenstrumen durch **Jodmangel** anzutreffen.

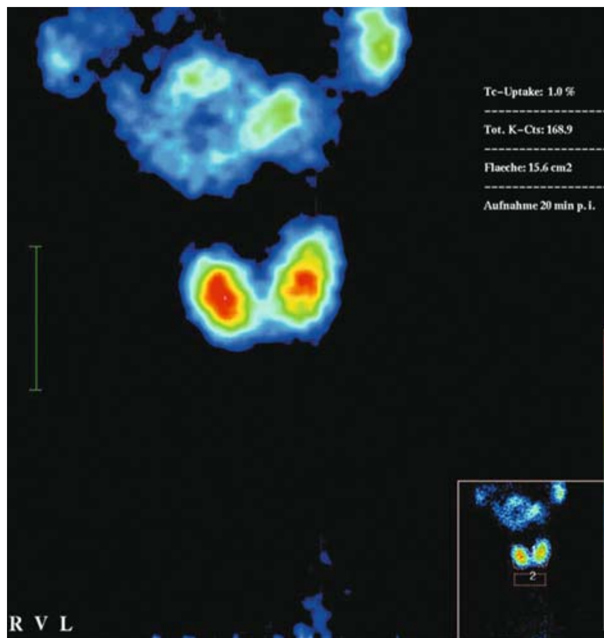


Abb. 6.13. Normales Schilddrüsenszintigramm mit ^{99m}Tc-Pertechnetat (Sammlung Dr. O. Lindner, Bad Oeynhausen)

- **Autonome Adenome** stellen sich als echoreiche oder echoarme Knoten, oft mit echoarmem Randsaum (Halo) dar.

! Unregelmäßige echoarme Knoten, die im Szintigramm kalt erscheinen, sind karzinomverdächtig.

Zur **Größenbestimmung der Schilddrüse** werden seitengetrennt im Querschnitt der maximale Querdurchmesser und der Sagittaldurchmesser (ventrodorsal) in Zentimeter bestimmt. Diese beiden Werte werden mit dem maximalen kraniokaudalen Durchmesser im Längsschnitt und mit 0,5 multipliziert. Als Ergebnis erhält man das Volumen eines Seitenlappens.

Das Volumen beider Lappen zusammen sollte bei Männern unter 25 ml, bei Frauen unter 20 ml liegen (der Isthmus bleibt unberücksichtigt).

Röntgenthorax in 2 Ebenen

Erlaubt den Nachweis von substernalen Strumen und Verlagerungen bzw. Stenosierungen der Trachea.

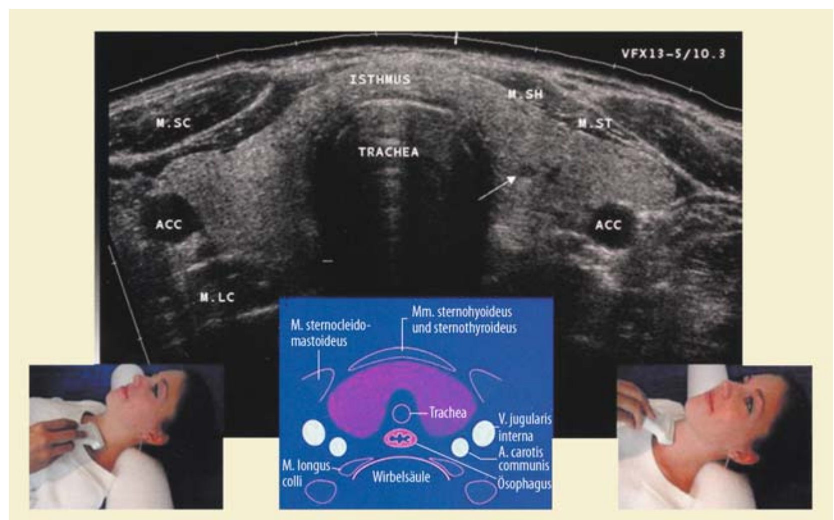
CT und MRT

Der diagnostische Nutzen beider Methoden für die Schilddrüsendiagnostik ist begrenzt. Benigne und maligne Knoten können nicht unterschieden werden. Gut zu erfassen sind die Ausdehnung maligner Prozesse auf das Mediastinum und das Übergreifen auf benachbarte Strukturen (A. carotis, V. jugularis, Trachea). Mit der MRT gelingt der Nachweis befallener regionaler Lymphknoten.

Feinnadelaspirationsbiopsie

Zuverlässige und direkte Methode zur Abklärung umschriebener kalter Schilddrüsenknoten und zur Erkennung der subakuten und der Hashimoto-Thyreoiditis. Von den Neoplasien sind papilläre Karzinome leicht zu diagnostizieren. Bei den selteneren follikulären Neoplasien sind Adenome von Malignomen zytologisch nicht sicher zu unterscheiden. Kalte Knoten mit einem zweifelhaften Befund sind zu exzidieren. Die Methode ist sicher, Zeit sparend, kostengünstig und hat bei erfahrenen Untersuchern eine Spezifität und Sensitivität von >90%. Komplikationen kommen nur äußerst selten vor.

Abb. 6.14. Panorama-Sonogramm der gesunden Schilddrüse im Querschnitt. Der Pfeil zeigt auf eine winzige Zyste. (aus Braun und Blank Internist 7/2006)



6

6.2.3 Euthyreote Struma

Definition. Sonographisch zu bestimmende Schilddrüsenvergrößerung (Männer >25 ml, Frauen >18 ml) mit normaler Schilddrüsenfunktion, die nicht durch Thyreoiditis, Adenom oder Karzinom entstanden sind.

Klassifizierung.
Diffuse Struma: Gleichmäßige Hyperplasie mit entsprechend homogener Isotopenspeicherung im Szintigramm.

Einknotige Struma: Singulärer Knoten in einer normalen oder schon hyperplastischen Schilddrüse. Im Szintigramm speichernd (warm) oder nicht speichernd (kalt).

Mehrknotige Struma: Multiple knotige Hyperplasien, wahrscheinlich oft aus der diffusen über die einknotige Struma hervorgehend (Abb. 6.15). Kalte und warme Knoten können nebeneinander bestehen.

Ätiologie und Pathogenese.
Endemische Struma: Euthyreote (blande) Struma in einem Endemiegebiet, wo mindestens 10% der Kinder eine vergrößerte Schilddrüse haben. Hauptursache ist ein Jodmangel in der Nahrung und im Trinkwasser, der auf der Welt noch weit verbreitet ist, hauptsächlich in den Hochgebirgen und Flusstälern, auch in Süddeutschland und in den Alpen. Erhöhter Hormonbedarf begünstigt, die Entwicklung der Jodmangelstruma im Wachstumsalter, in der Pubertät und in der Schwangerschaft. Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Die kausale Rolle des Jodmangels für die endemische Struma wurde durch die großen Erfolge der prophylaktischen Kochsalzjodierung in den Jodmangelgebieten bewiesen.

Die wünschenswerte **tägliche Jodaufnahme** wird wie folgt angegeben:

- Erwachsene: 150 µg
- Schwangere: 200 µg
- Kinder: 200 µg.



Abb. 6.15. Patientin mit großer, mehrknotiger euthyreoter Struma mit vermehrter Venenzeichnung infolge lokaler Abflussstörung (aus Nawroth u. Ziegler: Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel. Springer, Berlin 2001)

Auf **Jodmangel** reagiert die Schilddrüse mit einer **Größenzunahme,** die zur besseren Ausnutzung des Jodangebots führt, bei extremem Jodmangel aber eine Unterfunktion nicht verhindern kann. Die **Jodmangelstruma** entsteht durch **kompensatorisch gesteigerte TSH-Stimulation** der Schilddrüse. Da der TSH-Spiegel häufig noch im Normbereich liegt oder nur gering erhöht ist, wird angenommen, dass Jodmangel die TSH-Empfindlichkeit der Schilddrüse steigert. Denkbar ist auch ein nur initialer TSH-Anstieg. Da längst nicht alle Personen in Jodmangelregionen eine Struma bekommen, sind zusätzliche disponierende Faktoren anzunehmen, die man noch nicht kennt. Möglich erscheinen Unterschiede in der Toleranz des Jodmangels. Bei Jodmangel kann die Schilddrüse nämlich direkt die Jodidaufnahme steigern. Wie unter TSH-Einfluss sinkt der Quotient DIT/MIT im Thyreoglobulin, worauf die Sekretion des stoffwechselaktiven T_3 auf Kosten des T_4 zunimmt. Die Stimulation der TSH-Sekretion wird dabei nicht unterdrückt, da sie vom erniedrigten T_4 ausgeht.

In einigen Jodmangelregionen haben strumigene Substanzen im Trinkwasser (Cauva Valley in Columbia) oder in der Nahrung (Cassava-Mehl in Zentralafrika) und schwerer Eiweißmangel (Senegal) die Strumaentwicklung begünstigt.

Sporadische Struma: Die außerhalb von Regionen mit endemischer Struma bzw. ohne Jodmangel vorkommende euthyreote Struma hat unterschiedliche Ursachen, die aber nur zum kleineren Teil bekannt sind:

- **Genetische Defekte der Schilddrüsenhormonsynthese:** Mutationen mit Funktionseinbuße können Thyreoglobulin, den Natrium-/Jodid-Symporter (NIS), die thyreoidale Peroxidase (TPO), das Pendrin und den TSH-Rezeptor betreffen. Die Störung der Hormonsynthese führt über eine Steigerung der TSH-Sekretion zur Vergrößerung der Schilddrüse.
- **Strumigene Substanzen:** Thyreostatika (Propylthiouracil, Methimazol, Carbimazol), Thiocyanat, Sulfonamide, Jodid, Amiodaron, Phenylbutazon, Lithium. Auch in diesen Fällen entsteht die Struma über eine Stimulation der TSH-Sekretion.
- **Lokale Wachstumsfaktoren:** Eine TSH-unabhängige Proliferation und Differenzierung der Schilddrüsenzellen bewirkt IGF-1. In diesen Prozess greifen auch andere aus dem Blut

stammende oder im Gewebe freigesetzte Wachstumsfaktoren ein: Epidermal Growth Factor (EGF), Fibroblast Growth Factor (FGF), Zytokine, Transforming Growth Factor (TGF), vasoaktives intestinales Peptid (VIP) und angiogene Substanzen. Unbekannte strumigene Stimuli (Infektionen, Zigarettenrauchen, Pharmaka) könnten die diversen Wachstumsfaktoren wirksam werden lassen.
- **Monoklonale Proliferation:** In mehrknotigen Strumen können mehr als ein Knoten monoklonal sein, also von einer mutierten Zelle abstammen und Wachstumsvorteile haben. Sie unterscheiden sich histologisch nicht von hyperplastischen Knoten. Die Mehrzahl der Knoten ist allerdings polyklonal, also multizellulären Ursprungs.

Pathologie. Die einfache Struma ist durch diffuse oder knotige Hyperplasie ohne Entzündungszeichen gekennzeichnet. Die überwiegende Knotenbildung weist auf eine Heterogenität des Parenchyms bezüglich der Reaktion auf strumigene Faktoren bzw. auf lokale Wachstumsfaktoren hin. Histologisch sind große kolloidgefüllte Follikel mit flachem Epithel nachzuweisen, die offenbar inaktiv sind. Dazwischen liegen Ansammlungen von normalen Follikeln mit hohem Epithel. Große Follikelkonglomerate komprimieren das umgebende Parenchym und können von einer Kapsel umschlossen sein. Durch Verschmelzung großer Follikel entstehen Zysten. Gefäßkompressionen führen zu ischämischen Nekrosen mit Verkalkung und Narbenbildung. Die Größe der Strumaknoten variiert erheblich (Durchmesser von 1–2 mm bis 10–20 cm).

Klinik. Anschwellung der vorderen unteren Halspartie. Nicht zu große Strumen sind gewöhnlich symptomlos. Häufig stört die Struma den Patienten nur aus kosmetischen Gründen. Kleinere Strumen entdeckt oft der Arzt zuerst. Größere Strumen verursachen Kloß- oder Druckgefühl. Ausgedehnte, insbesondere retrosternal vordringende Strumen können zu folgenden Störungen führen:
- durch Kompression der Trachea zu Dyspnoe und Stridor (Säbelscheidentrachea)
- durch Verdrängung des Ösophagus zur Dysphagie
- durch Läsion des Rekurrens zur Heiserkeit
- durch Kompression der Vv. jugulares internae zur oberen Einflussstauung mit Zyanose und Anschwellung von Hals und Gesicht.

Verstärkte Venenzeichnung über der Struma weist auf Kompression der Vv. jugulares externae hin.

Diagnostik. Nach Inspektion und Palpation wird die Schluckverschieblichkeit geprüft, die bei unkomplizierten Knotenstrumen normal ist. Eine Sonographie ist nützlich, um die Schilddrüsengröße, die Zahl und Lokalisation der Knoten und Zysten zu bestimmen und für Verlaufskontrollen zu dokumentieren (Abb. 6.16).

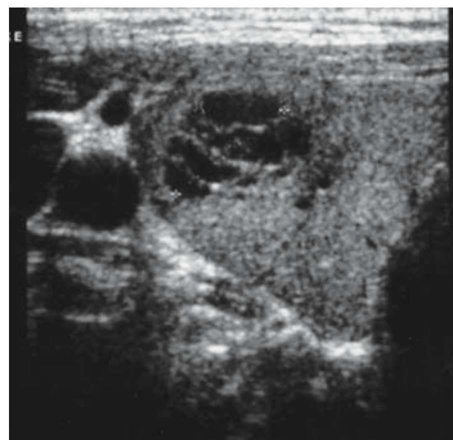


Abb. 6.16. Zystische Veränderungen im sonographischen Querschnitt des rechten Schilddrüsenlappens bei endemischer Struma (aus Nawroth u. Ziegler: Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel. Springer, Berlin 2001)

Die Hormonanalyse sollte Normalwerte für FT_3, FT_4 und TSH ergeben. Ein erhöhter T_3/T_4-Quotient weist auf Störungen der Tg-Jodierung hin. Funktionell autonome Areale in der Struma können bei noch normalen Werten für FT_3 und FT_4 das TSH supprimieren. Um sie zu erfassen bzw. auszuschließen, ist eine Szintigraphie angezeigt (Abb. 6.17). Durch Jodexposition (Kontrastmittel, Amiodaron) kann eine Aktivierung der autonomen

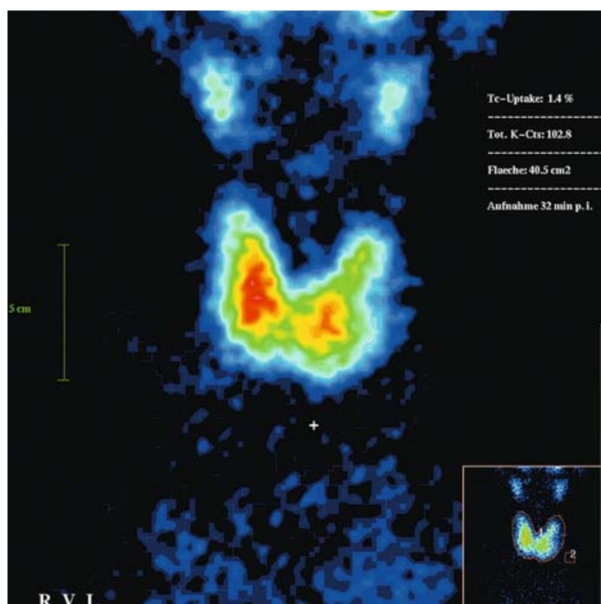


Abb. 6.17. Diffuse euthyreote Struma ohne Anhalt für autonome Areale (Sammlung Dr. Lindner, Bad Oeynhausen)

Knoten erfolgen und eine Hyperthyreose entstehen, auch ein Jod-Basedow. Nekrotisierte Parenchymknoten stellen sich im Szintigramm als nichtspeichernde (kalte) Knoten dar. Sie können auch durch Karzinome bedingt sein und bedürfen im Zweifelsfall der Feinnadelbiopsie.

Retrosternale Strumen erfordern eine Röntgenkontrolle der Luftröhre mit Breischluck, bei großer Ausdehnung, insbesondere präopertiv, ein CT oder MRT.

Therapie.

Konservativ:

- **Endemische Struma:** Betrifft vor allem Adoleszente und junge Erwachsene. Kleine asymptomatische Strumen können unter Beobachtung unbehandelt bleiben. Die medikamentöse Standardtherapie besteht in der TSH-Suppression durch L-Thyroxin und der Gabe von 100–200 µg Jodid/Tag. Nach Rückbildung der Struma genügt die weitere Jodsubstitution, wobei auf die Entwicklung einer Schilddrüsenautonomie zu achten ist.
- **Sporadische Struma:** Eine Jodidtherapie ist in der Regel nicht indiziert und erscheint wegen möglicher autonomer Areale sogar gefährlich. Der TSH-Spiegel wird mit L-Thyroxin in den unteren Normbereich gesenkt, nötigenfalls bis 0,2 µIU/ml. Die benötigten Tagesdosen des L-Thyroxin liegen zwischen 1,5 und 2,0 µg/kg Körpergewicht.

Bei 40–60% der Patienten ist nach mehreren Monaten eine deutliche Verkleinerung der Schilddrüse zu erzielen. Am besten sprechen diffuse juvenile Strumen an. Große mehrknotige Strumen reagieren deutlich schwächer oder gar nicht. Der Verlauf ist sonographisch und laborchemisch zu kontrollieren. Eine erfolgreiche Behandlung ist unbefristet fortzusetzen, da die Struma sonst innerhalb weniger Monate zur früheren Größe rezidiviert.

> **Autonome euthyreote Knoten sind weder thyreostatisch noch mit L-Thyroxin zu behandeln, müssen aber überwacht werden.**

Operativ: Große, zu lokalen Komplikationen führende Knotenstrumen müssen operiert werden (ein- oder beidseitige subtotale Resektion). **Komplikationen:** Verletzung des N. recurrens, parathyreoprive Tetanie.

> **! Postoperativ resultiert nicht selten eine Hypothyreose, die zu substituieren ist.**

Radiojodtherapie: Zur primären Behandlung der mehrknotigen großen Struma bei Erwachsenen ist sie der Langzeiteinnahme von L-Thyroxin vorzuziehen. In einer neueren Studie war die Struma nach einem Jahr um 40%, nach 2 Jahren um 55% verkleinert. Durch den Zellzerfall wurde bei 10% der Patienten initial eine leichte Hyperthyreose beobachtet, bei 22–40% nach 5 Jahren eine Hypothyreose, die zu substituieren war. Auf die Behandlung mit L-Thyroxin sprachen nur 40% der Patienten an mit einer Strumareduktion um 23%. Dabei trat in 30% der Fälle eine leichte Hyperthyreose und eine Abnahme der Knotendichte auf. Bei Jugendlichen und jüngeren Erwachsenen kommt eine Radiojodbehandlung nicht in Betracht.

6.2.4 Hypothyreose

Definition. Krankheitszustände durch Mangel an Schilddrüsenhormon infolge Unterfunktion oder Funktionsausfall der Schilddrüse.

Klassifizierung. Zu unterscheiden sind 2 Kategorien:

- **Primäre (thyreogene) Hypothyreose:** Die Ursachen, ein Mangel an funktionstüchtigem Schilddrüsengewebe oder ein Defekt der Hormonsynthese, liegen in der Schilddrüse selbst. Die Bezeichnung **Myxödem** bezieht sich auf schwere Hypothyreosen mit myxödematösen Hautveränderungen.
- **Sekundäre (zentrale) Hypothyreose:** Ursache ist eine mangelhafte TSH-Stimulation der Schilddrüse infolge einer hypophysären oder hypothalamischen Störung (▶ Kap. 6.1.11).

Vorkommen und Häufigkeit. Auf die primäre Hypothyreose entfallen annähernd 99%, auf zentralen TSH-Mangel 1% der Fälle. Klinisch manifeste Unterfunktion der Schilddrüse haben etwa 2% der erwachsenen Frauen und 0,1–0,2% der erwachsenen Männer. Subklinische Hypothyreose mit erhöhtem TSH wurden in Colorado bei 9,5% der Population gefunden. Screeningprogramme bei Neugeborenen ergaben eine Häufigkeit kongenitaler Hypothyreosen von 1:3500.

Ätiologie und Pathogenese.

Chronische Autoimmunthyreoiditis: Im Erwachsenenalter die häufigste Ursache der spontanen Hypothyreose. Betroffen sind überwiegend Frauen jenseits des 30. Lebensjahres. Die Prävalenz nimmt mit dem Alter zu. Allen Varianten dieser Erkrankung gemeinsam ist eine destruktive Autoimmunreaktion vom zellulären Typ (durch aktivierte T-Zellen), die durch lymphozytäre Infiltrate repräsentiert wird (Abb. 6.18). Daneben werden auch Autoantikörper gegen Thyreoglobulin (TgAK), Thyreoidea-Peroxidase (TPOAK) und gegen den TSH-Rezeptor (TSHRAK) gebildet. Der Auslösungsmechanismus der Autoimmunreaktionen ist nicht bekannt. Zweifellos besteht eine erbliche, wahrscheinlich polygene Disposition. Eine schwache Assoziation wurde mit den Antigenen HLA-DR3 und -DR5 gefunden. Die Schilddrüsenmanifestationen werden von der Intensität der Schilddrüsenzerstörung der verbliebenen Regenerationsfähigkeit und von der Art der Autoantikörper bestimmt:

- **Typ 1 (Hashimoto-Thyreoiditis Typ 1):** Euthyreose mit normalem TSH. TRAK und TPO meistens vorhanden. Typ 1A mit Struma, Typ 1B ohne Struma.
- **Typ 2 (Hashimoto-Thyeoiditits Typ 2):** Hypothyreose mit erhöhtem TSH. TRAK und TPO vorhanden, in manchen Fällen TRAK vom blockierenden Typ, die TSH unwirksam ma-

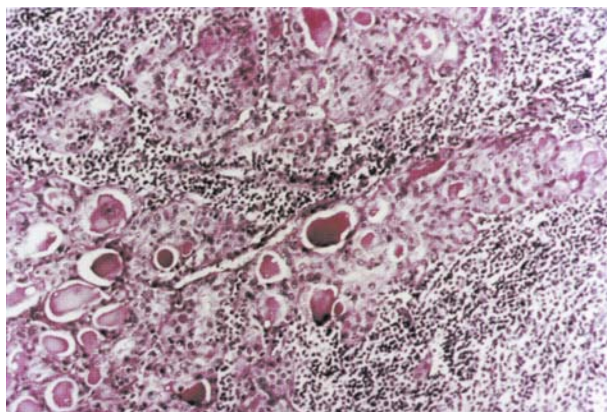


Abb. 6.18. Histologisches Bild einer Autoimmunthyreoiditis mit lymphozytärer Infiltration (aus Nawroth u. Ziegler: Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel. Springer, Berlin 2001)

chen. Typ 2A mit Struma, Typ 2B (häufigster Typ) ohne Struma bzw. mit Atrophie. Typ 2C mit initialer transitorischer Hyperthyreose (Hormonfreisetzung durch Zellzerfall), der eine ebenfalls transitorische Hypothyerose folgt (Postpartum-Thyreoiditis).
- **Typ 3 (Morbus Basedow):** Autoimmunthyreoiditis mit Hyperthyreose und supprimiertem TSH durch stimulierende Autoantikörper gegen den TRAK-Rezeptor. Im Verlauf kann durch die zelluläre Autoimmunreaktion der Übergang in eine Hypothyreose erfolgen.

Radiojod-Therapie: Beim Morbus Basedow führt sie nach 5 Jahren in 30% und nach 10 Jahren in 40–70% der Fälle zur Hypothyreose. Zur Hypothyreose kommt es auch nach der Radiojodtherapie euthyreoter Strumen. Autonome Adenome werden durch Radiojod so selektiv zerstört, dass sich eine Hypothyreose nur selten entwickelt.

Thyreoidektomie: Nach totaler Thyreoidektomie entsteht eine Hypothyreose innerhalb eines Monats. Eine subtotale Thyreoidektomie bei Morbus Basedow führt innerhalb eines Jahres in 25–75% der Fälle zur Hypothyreose, später pro Jahr bei 0,5% der Patienten. In den spätmanifesten Fällen erfolgt wahrscheinlich eine Zerstörung der Restschilddrüse durch die Autoimmunthyreoiditis. Nach der Resektion euthyreoter Strumen hängt die Entwicklung einer Hypothyreose von der Größe und Funktion des Schilddrüsenrests ab.

Antithyreoidale Substanzen: Propylthiouracil, Carbimazol, Thiamazol (Methimazol) und Natriumperchlorat führen bei inadäquat hoher Dosierung zur Hypothyreose. Lithiumsalze lassen nur euthyreote Strumen entstehen.

Neonatale Hypothyreose: Angeborene Unterfunktion der Schilddrüse. Häufigkeit 1 Fall auf 3000 Lebendgeburten. Mögliche Ursachen:

- **Morphologische Entwicklungsstörungen:** Insgesamt 80–90% aller Fälle: Athyreose (20%), Zungengrundstruma (40–70%), rudimentäre Schilddrüse im Halsbereich (10–20%). Diese Dysgenesien sind nicht erblich, ihre Pathogenese ist ungeklärt.
- **Genetische Defekte der Schilddrüsenhormonsynthese:** Betreffen 10–20% aller Fälle. Der Erbgang ist überwiegend autosomal-rezessiv. Homozygote werden hypothyreot mit allmählich zunehmender Kropfbildung. Nur selten besteht eine Struma schon bei der Geburt. Der Grad der Hypothyreose ist leichter als bei der Dysgenesie. Heterozygote haben allenfalls eine Struma unterschiedlichen Grades, die den Synthesedefekt kompensiert. Mutiert können die Gene der Schilddrüsenperoxidase (TPO), des Thyreoglobulins (Tg) und des TSH-Rezeptors sein.
- **Fetaler Jodmangel:** Vorkommen nur in Gegenden mit schweren Kropfendemien bei Jodmangelstruma der Mutter. Es resultiert das klinische Bild des endemischen Kretinismus (s. unten), der in Mitteleuropa seit Einführung der Jodprophylaxe in Jodmangelgebieten praktisch nicht mehr auftritt.
- **Anomalien der Hypophysen-Hypothalamus-Region:** Sehr selten, Häufigkeit 1:100000.

Klinische Manifestationen

Die Hypothyreose manifestiert sich entsprechend den allgemeinen Wirkungen der Schilddrüsenhormone in den meisten Organsystemen. Die Ausprägung der Symptome hängt vom Erkrankungsalter, von der Ursache, dem Schweregrad und der Dauer des Schilddrüsenhormonmangels ab. Die Skala reicht vom symptomlosen, laborchemisch bereits erfassbaren Initialstadium über das voll ausgebildete Myxödem bis zum lebensbedrohlichen hypothyreoten Koma.

Fetale und frühkindliche Hypothyreose

Besonders gravierend sind die Auswirkungen der Hypothreose in der fetalen und postnatalen Periode. Sie lassen den entscheidenden Einfluss der Schilddrüsenhormone auf die geistige und körperliche Entwicklung erkennen.

Beim **endemischen Kretinismus** wird die Hypothyreose wegen Jodmangels von Mutter und Kind schon beim Feten manifest. Die Neugeborenen haben zum Teil einen irreversiblen körperlichen und geistigen Entwicklungsrückstand. Bei ungenügender Substitution entsteht das Vollbild des Kretins mit Schwachsinn unterschiedlichen Schweregrades, rundlichem faltigen Gesicht, Schwerhörigkeit, dyspropotioniertem Minderwuchs, kleinen plumpen Händen, schuppender trockener Haut und einem Kropf (fehlt in schweren Fällen).

Bei **angeborenen Entwicklungsstörungen** der Schilddrüse und genetischen Defekten der Schilddrüsenhormonsynthese zeigen die Neugeborenen keine Symptome der Schilddrüsenunterfunktion, da sie intrauterin durch Schilddrüsenhormone der Mutter ausreichend versorgt wurden. Gegen Ende des ersten Monats sind aber deutliche Zeichen der Hypothyreose zu erkennen

(Apathie, Schlafbedürfnis, Trinkfaulheit, Obstipation, verlängerter Ikterus Neonatorum). Falls die Hormonsubstitution nicht schon in den ersten Monaten begonnen und konsequent fortgesetzt wird, treten Wachstumsstörungen und irreversible Intelligenzdefekte auf. Der Einführung des Neugeborenenscreening (mit TSH), ist es zu danken, dass eine manifeste Hypothyreose im Säuglingsalter nur noch selten vorkommt.

Erworbene primäre Hypothyreose

Nicht selten wird die Erkrankung mit jahrelanger Verzögerung diagnostiziert, weil sie sich langsam mit zunächst wenig markanten Symptomen entwickelt.

Allgemeinsymptome: Apathie, Müdigkeit, langer Schlaf mit lautem Schnarchen, Antriebsverlust, Interessenlosigkeit, Abstumpfung, Psychosen, Kälteintoleranz.

Gesicht und Haut: Das Gesicht ist gedunsen und blass, oft mit geröteten Wangen (»Clowngesicht«) und hat einen müden Ausdruck (▫ Abb. 6.19 und 6.20). Dieses Aussehen erweckt bereits den Verdacht auf eine fortgeschrittene Hypothyreose. Die Haut ist blass, oft mit gelblichem Unterton (Hyperkarotinämie), trocken, kühl und schuppend (Atrophie und Hyperkeratose der Epidermis). In schweren Fällen besteht ein Myxödem: Subkutanes muzinöses, nicht eindrückbares Ödem im Gesicht, periorbital an Händen und Füßen (Mukopolysaccharidablagerungen im Corium).

Stimme: Charakteristischer blechener Stimmklang infolge Schwellung der Stimmbänder (ermöglicht Diagnose am Telefon).

Kardiovaskuläre Symptome: Bradykardie (infolge des herabgesetzten Grundumsatzes), normaler oder erniedrigter, manchmal erhöhter Blutdruck. Pulsfrequenz und Minutenvolumen können jedoch bei Belastung gesteigert werden. Im EKG Niedervoltage und Repolarisationsstörungen. In schweren Fällen Herzinsuffizienz mit Kardiomegalie und Perikarderguss. Erhöhte Digitalisempfindlichkeit. Ob die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit begünstigt wird, ist umstritten.

Gastrointestinale Symptome: In vielen Fällen Anazidität und Hypomotilität. Obstipation bis zum paralytischen Ileus.

Stoffwechsel: Eine fundamentale Störung ist die Drosselung der vom Schilddrüsenhormon gesteuerten Verbrennungsvorgänge im Körper. Sie führt zur Senkung des Grundumsatzes, die früher das wichtigste diagnostische Kriterium der Hypothyreose war. Herabgesetzt sind Synthese und Abbau der Lipide, besonders letzterer. Daraus resultiert häufig ein Anstieg der LDL mit Hypercholesterinämie. Die Triglyzeride nehmen infolge verminderter Aktivität der Lipoproteinlipase zu.

Muskulatur: Hypotonie, pseudohypertrophische Muskel mit herabgesetzter grober Kraft. CPK im Serum erhöht.



▫ **Abb. 6.19.** 72-jährige Patientin mit Hypothyreose ein Jahr nach Radiojodtherapie wegen eines autonomen Adenoms (aus Nawroth u. Ziegler: Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel. Springer, Berlin 2001)



▫ **Abb. 6.20.** Patientin mit ausgeprägtem Myxödem (aus Kühn u. Schirrmeister. Innere Medizin. 5. Aufl., Springer, Berlin 1989)

Skelettsystem: Nur beim wachsenden Organismus betroffen. Gestört sind die enchondrale Ossifikation sowie die Ossifikation der Epiphysen, die verzögert in Form zahlreicher kleiner Ossifikationsherde erfolgt (epiphysäre Dysgenesie). Das Längenwachstum bleibt zurück. Arthralgien und Gelenksteife entstehen durch Verdickung und Absonderungen der Synovialis.

Nervensystem und Psyche: Verlangsamung der zerebralen Funktionen, die sich in Sprache und Mimik äußert. Nachlassen der Aufmerksamkeit und des Gedächtnisses bei erhaltener Intelligenz, Apathie und Depressionen. Häufig sind Schwerhörigkeit (Atrophie der Cochlea), Kopfschmerzen und ein Karpaltunnelsyndrom. Zerebellare Ataxie und Polyneuropathien kommen vor.

Erythropoetisches System: Schilddrüsenhormone potenzieren die Wirkung des Erythropoetins. Myxödempatienten haben eine normochrome hyporegeneratorische Anämie mäßigen Grades. Es kommen auch Eisenmangel und die Assoziation mit einer perniziösen Anämie vor.

Sekundäre Hypothyreose

Die Folgen der Schilddrüsenunterfunktion sind prinzipiell die gleichen wie bei der primären Hypothyreose, doch ist das klinische Bild meistens weniger ausgeprägt. Nur 10% der Patienten haben myxomatöse Hautveränderungen. Nicht selten erstreckt sich die hypophysäre Insuffizienz auf weitere Hormonachsen mit entsprechenden Ausfallserscheinungen (Mangel an ACTH und Gonadotropinen). Lokale Symptome eines Hypophysentumors können hinzutreten.

Hypothyreotes Koma

Definition. Finalstadium einer unbehandelten primären oder sekundären Hypothyreose, begünstigt durch schwere Infektionen, chirurgische Eingriffe, gastrointestinale Blutungen und atemdepressorische Medikamente. Kommt selten vor.

Symptome: Vom Tiefschlaf Übergang in den komatösen Zustand mit Untertemperatur (bis 32 °C), Hypoventilation und respiratorischer Insuffizienz (Hypoxie, Hyperkapnie, respiratorische Azidose). Hinzu kommen Hyponatriämie, Hypovolämie (bei Vermehrung der extravaskulären Flüssigkeit) und Blutdruckabfall. Aufgrund der gesteigerten ADH-Sekretion besteht die Gefahr einer Wasserintoxikation mit Hirnödem, die Kombination von Stupor bzw. Koma mit Untertemperatur weist diagnostisch darauf hin.

Diagnostik.
Klinische Zeichen: Das Vollbild des Myxödems ist am Gesichtsausdruck, an der Sprache und an der Trockenheit von Haut und Haaren leicht zu erkennen. In weniger ausgeprägten Fällen ist die Diagnose schwierig. Bei Vergrößerung der Schilddrüse führen routinemäßige Hormonbestimmungen zur Klärung. Doch ist die Schilddrüse bei der häufigen atrophischen Hypothyreose und in allen Fällen von sekundärer Hypothyreose nicht vergrößert. Blässe, Apathie, Bradykardie und lautes Schnarchen sollten an die Krankheit denken lassen.

Laboruntersuchungen:
- **Hormonanalysen:** Zum Nachweis einer primären Hypothyreose genügt die **TSH-Bestimmung,** die stets erhöhte Werte ergibt. Bei Verdacht auf sekundäre Hypothyreose muss das FT_4 mitbestimmt werden. Bei erhöhtem TSH und Normalwerten für T_3 und T_4 liegt eine kompensierte Hypothyreose vor, die ebenfalls behandlungsbedürftig ist. Nach Erkennung einer Hypothyreose sollte die Diagnose durch Bestimmung von FT_3 und der Autoantikörper gegen Tg, TPO und den TSH-Rezeptor komplettiert werden.
- **Sonstige Laborparameter:** Erhöhte **Serum-CPK** (aus der Muskulatur durch Permeabilitätssteigerung und herabgesetzte Clearance). **Hypercholesterinämie** und **Hypertriglyzeridämie.** Auch die Remnant-Lipoproteine mit breiter Betabande können ansteigen.

Therapie.
Substitution der Schilddrüsenhormone: Methode der Wahl ist die orale Applikation von L-Thyroxin in einer täglichen Einzeldosis von 100–200 µg. Diese kann bei jungen und sonst gesunden Personen schon initial gegeben werden. Bei älteren Patienten und solchen mit Herzkrankheiten ist eine einschleichende Dosierung erforderlich, beginnend mit 25 µg pro Tag und einer Steigerung um je 25 µg alle 2–3 Wochen. Die Anwendung von T_3-Präparaten oder T_3/T_4-Mischpräparaten ist unzweckmäßig. Durch Konversion von T_4 zu T_3 in den Organen und Geweben normalisiert sich unter der L-Thyroxin-Therapie auch das Serum-T_3.

Therapiekontrolle: Die Behandlung mit Schilddrüsenhormon muss, von den seltenen transitorischen Formen abgesehen, lebenslang fortgesetzt werden. Zur Vermeidung von Unter- und Überdosierung sind FT_4 und TSH zu kontrollieren. Beide Parameter sind im Normbereich zu halten.

Therapie des hypothyreoten Komas: Aufwärmung auf normale Körpertemperatur, Intubation und künstliche Beatmung zur Beseitigung der respiratorischen Insuffizienz. Infusionsbehandlung unter Kontrolle der Osmolalität des Serums. Sofort 300–400 µg L-Thyroxin i.v., danach täglich 100 µg i.v. bis zur Beseitigung des Komas. Zusätzliche intravenöse Gabe von Cortisol, da nicht selten eine sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz vorliegt.

6.2.5 Hyperthyreose

Definition. Krankheitszustände durch überschüssige Bildung oder Zufuhr von Schilddrüsenhormonen ausgelöst, die eine Steigerung der Verbrennungsvorgänge im Organismus bewirken und eine damit verbundene katabole Stoffwechsellage.

Im angelsächsischen Schrifttum ist die Bezeichnung Thyreotoxikose gebräuchlich und der Ausdruck »hyperthyroidism« nur für Überfunktionszustände der Schilddrüse.

Vorkommen und Häufigkeit. Alle Formen der Hyperthyreose kommen weltweit vor, begünstigt durch normale Jodversorgung. Erhebungen in Europa ergaben Inzidenzraten von 0,3–2 auf 1000 Einwohner. In Großbritannien wurden Prävalenzraten von 19 auf 1000 Frauen und 1,6 auf 1000 Männer gefunden. Vor dem 50. Lebensjahr dominiert der Morbus Basedow, später die hyperthyreote mehrknotige Struma. Toxische Adenome sind selten.

Klassifizierung, Ätiologie und Pathogenese.

Morbus Basedow (Graves' Disease): Autoimmunkrankheit mit Manifestationen an der Schilddrüse, am retroorbitalen Gewebe und an der Haut, wobei die extrathyreoidalen nicht obligatorisch sind und selten auch isoliert vorkommen.

Für die Krankheit besteht eine genetische Disposition. Da monozygote Zwillinge nur zu 50% konkordant erkranken, sind zusätzliche exogene Faktoren anzunehmen. Das weibliche Geschlecht ist vermehrt disponiert. Ob Infekte oder Stress eine Rolle spielen, ist ungewiss. Bei anfälligen Individuen kann Jodzufuhr (Kontrastmittel, Medikament) zum Ausbruch der Krankheit führen.

Manifestationen:

- **Diffuse hyperthyreote Struma:** Der Funktionssteigerung und diffusen Hyperplasie der Schilddrüse liegt die Bildung von Autoantikörpern (TRAK) gegen den Thyreotropinrezeptor der Schilddrüsenzellen zugrunde. Sie stimulieren die Schilddrüse über den gleichen Mechanismus wie TSH, das seinen regulierenden Einfluss verliert und durch den hohen T_4-Spiegel im Blut supprimiert wird. Daneben werden meistens auch Autoantikörper gegen Thyreoglobulin (TAK) und Thyreoidea-Peroxidase (TPO) gebildet. Das Schilddrüsengewebe weist als Zeichen einer Autoimmunthyreoiditis Infiltrate aus T- und B-Lymphozyten auf, von denen die Antikörperbildung und eine zelluläre Autoimmunreaktion ausgehen. Letztere kann im Verlauf Follikel zerstören und zur Atrophie führen.
- **Ophthalmopathie:** Wegen der Assoziation mit der Hyperthyreose spricht man auch von endokriner Ophthalmopathie, obwohl Hormone in der Pathogenese keine Rolle spielen. Es handelt sich um den gleichen Autoimmunprozess, der die Schilddrüse betroffen hat. Er ist gegen die extraorbitalen Muskeln und Fibroblasten gerichtet, die nachweislich das Antigen des TSH-Rezeptor tragen. Mediatoren der Immunreaktion scheinen aber spezifische T-Lymphozyten und nicht die Antikörper gegen den TSH-Rezeptor zu sein. Die Augenmuskeln sind entzündlich geschwollen und weisen T-Zellinfiltrate auf. Die Fibroblasten werden durch Zytokine zu massiver Ablagerung von Mukopolysacchariden stimuliert, die den Augapfel nach außen drängen.
- **Prätibiales Myxödem (infiltrative Dermopathie):** Vorkommen nur bei 2% der Basedow-Patienten, in der Regel als späte Manifestation und fast immer mit einer Ophthalmopathie assoziiert. Die Lederhaut weist die gleichen Mukopolysaccharidablagerungen wie das retroorbitale Bindegewebe auf. Die Patienten haben hochtitrige Autoantikörper gegen den TSH-Rezeptor, der auch hier exprimiert wird. Lymphozytäre Infiltrate weisen auf eine zelluläre Autoimmunreaktion hin. Im Verlauf bilden sich Knötchen.
- **Akropachie:** Sehr seltene, meistens mit Ophthalmopathie und prätibialem Myxödem assoziierte subperiostale ossifizierende Periostitis an den Finger- und Zehenendgliedern. Sie entwickelt sich in der Regel erst bei länger behandeltem Morbus Basedow, wenn die Hyperthyreose schon behoben ist. Auch hier ist eine autoimmunologische Pathogenese wahrscheinlich.

Hyperthyreote mehrknotige Struma: Überfunktion der Schilddrüse durch gesteigerte Hormonproduktion in herdförmigen, meistens knotigen, funktionell autonomen Arealen.

Diese entwickeln sich langsam im Verlauf des chronischen Strumawachstums durch die Proliferation aus normalen Schilddrüsenfollikeln. Funktionelle Autonomie bedeutet unabhängige Hormonproduktion. Wenn die Hormonsekretion der autonomen Bezirke den Hormonbedarf des Organismus deckt oder überschreitet, wird die TSH-Sekretion supprimiert und dadurch auch die Hormonproduktion in allen normalen Schilddrüsenfollikeln. Die funktionell autonomen Follikel werden im Gegensatz zum Morbus Basedow nicht zur gesteigerter Hormonbildung stimuliert, sondern lediglich nicht gebremst, sobald die TSH-Sekretion bei erhöhtem Hormonspiegel aufhört. Um einen Hormonexzess zu produzieren, muss das autonome Schilddrüsengewebe eine bestimmte Masse erreichen (Knoten >2,5 cm Durchmesser). Der Hyperthyreose geht gewöhnlich ein Stadium der euthyreoten Autonomie voraus, das Jahre dauern kann. Beschleunigt werden kann das Auftreten der Hyperthyreose durch exzessive Jodzufuhr (Kontrastmittel, Pharmaka). Den autonomen Zellen scheint der Schutzmechanismus gegen ein erhöhtes Jodangebot zu fehlen. Das Wachstum der autonomen Knoten erfolgt nach Suppression der TSH-Sekretion durch andere Wachstumsfaktoren, die im einzelnen noch nicht genau analysiert sind. In Betracht kommen auch der insulinähnliche Wachstumsfaktor (IGF-I) und der epidermale Wachstumsfaktor. Die wachstumsstimulierenden Peptide werden wahrscheinlich von der Schilddrüse selbst gebildet. In einer Knotenstruma proliferieren auch Follikel mit geringer oder fehlender Fähigkeit zur Jodmetabolisierung, die sich histologisch von normalen Follikeln nicht unterscheiden. Im Verlauf des Strumawachstums kommt es durch inadäquate Gefäßversorgung oder Gefäßkompression zur Nekrose diverser autonomer und anderer Knoten. Die Folgen sind Vernarbungen oder Zysten, die der knotigen Weiterentwicklung Vorschub leisten. Der Untergang autonomen Gewebes kann zum Verschwinden der Hyperthyreose führen.

Toxisches autonomes Adenom: Solitäre echte Neubildung monoklonalen Ursprungs, aus Follikeln unterschiedlichen Reifegrades, umgeben von einer festen Kapsel.

Die meisten Adenome weisen unter mehreren somatischen Punktmutationen eine Mutation des TSH-Rezeptors auf, die eine TSH-unabhängige Hormonproduktion zur Folge hat. In 10% der Fälle kommt es zur Hyperthyreose. Dabei findet häufig eine Suppression des übrigen Schilddrüsengewebes statt. Der Tumordurchmesser variiert von wenigen Millimetern bis zu 10 Zentimetern. Größere Adenome erleiden durch Nekrose und Einblutung zystische und narbige Veränderungen. Die Abgrenzung gegen die polyklonalen Knoten der mono- und multinodulären Struma kann schwierig sein.

Schilddrüsenkarzinom: Wegen limitierter Fähigkeit zur Hormonsynthese führen Schilddrüsenkarzinome nur sehr selten zur Hyperthyreose. Die Bildung exzessiver Hormonmengen setzt eine große Tumormasse voraus, die in den meisten Fällen durch Metastasen gegeben ist. Die Steigerung der T_3-Sekretion überwiegt und kann isoliert vorkommen.

Thyreoiditis: Zur Hyperthyreose kommt es nicht selten im initialen Stadium der subakuten granulomatösen Thyreoiditis (de Quervain) und der lymphozytären Autoimmunthyreoiditis, gelegentlich auch bei der Hashimoto-Struma. In allen Fällen liegt keine Überproduktion von Schilddrüsenhormonen, sondern deren unkontrollierte Freisetzung aus geschädigtem Schilddrüsengewebe vor, das im Gegensatz zum Morbus Basedow eine verminderte Jodaufnahme zeigt. Im Serum steigt die Konzentration des T_3 stärker an als die des T_4.

Überdosierung von Schilddrüsenhormonen (Hyperthyreosis factitia): Kommt bei der Substitutionsbehandlung der Hypothyreose mit Dosen über 300 µg vor, selten auch bei weniger großen Tagesdosen.

TSH-sezernierende Hypophysenadenome (TSH-ome): Die Tumoren sind benigne, meistens jedoch groß und in 60% der Fälle lokal invasiv. Sie führen zu einer Hyperthyreose, die durch folgende Konstellation gekennzeichnet ist: TSH erhöht oder normal (weil nicht supprimiert), FT_3 und FT_4 erhöht sowie auch die TSHα-Untereinheit ist. Durch TRH wird die TSH-Sekretion nicht gesteigert.

TSH-ome sind selten (1% aller Hypophysenadenome) und werden in der Hälfte der Fälle nicht richtig diagnostiziert, d.h. oft erst nach Therapieversuchen mit Thyreoidektomie oder Radiojod. Den Hinweis auf die richtige Diagnose geben nicht selten erst die lokalen Tumorkomplikationen wie Kopfschmerzen, Sehstörungen oder Hirnnervenlähmungen. Diagnose durch MRT der Sellaregion.

Abgrenzung gegen die seltene genetisch bedingte Schilddrüsenhormonresistenz.

Einzige kurative Maßnahme ist die transnasale Adenomenukleation (Heilungsquote 40–50%, in Hamburg bis 90%). Falls noch keine Sehstörung vorliegt, sollte vorher die Hyperthyreose kontrolliert werden (Carbimazol, Octreotid, β-Rezeptorenblocker). Nach unvollständiger Tumorentfernung bei Hyperthyreose Weiterbehandlung mit Octreotid und Radiotherapie, bei Euthyreose nur Nachbestrahlung.

Hyperthyreose bei Schilddrüsenhormonresistenz (RTH): Es handelt sich um eine familiäre Erkrankung mit einer Prävalenz von etwa 1:1 Mill. und autosomal dominantem Erbgang. Der genetische Defekt betrifft das Gen des T_3-Rezeptors β (TRβ). Unterschiedliche Punktmutationen an der Ligandenbindungsstelle bewirken bei den Rezeptortypen TRβ-1 und TRβ-2 einen partiellen Funktionsverlust. Die Isotypen des TR wurden eingangs des Kapitels beschrieben.

Da die TSH-Sekretion in der Hypophyse durch normale T_3-Konzentrationen nicht entsprechend supprimiert wird, kommt es zu den klinischen Erscheinungen der Hyperthyreose mit erhöhten Spiegeln von TSH, T_3 und T_4. Die Schilddrüse ist meistens vergrößert. Daneben bestehen nicht selten selektive Manifestationen einer Hypothyreose wie Wachstumsrückstand, retardierte Entwicklung der Skelettmuskulatur und Schwerhörigkeit. Diagnostisch wegweisend sind die positive Familienanamnese und die Hormonkonstellation. Im Unterschied zum TSH-om ist die TSHα-Untereinheit im Serum nicht vermehrt und die TSH-Sekretion mit TRH zu steigern. Eine Behandlung ist in leichten Fällen entbehrlich. Eingesetzt werden D-Thyroxin, Bromocriptin, Octreotid und β-Rezeptorenblocker (gegen Tachykardien).

Klinik.

Allgemeinsymptome: Die Patienten machen oft einen unruhigen nervösen Eindruck. Sie klagen über Herzklopfen, vermehrtes Schwitzen, Wärmeunverträglichkeit und Gewichtsabnahme trotz guten Appetits, mitunter über Durchfall. Den Wandel des Gesichtsausdrucks beim Übergang vom Exzess zum Defizit an Schilddrüsenhormon zeigt Abb. 6.21.

Schilddrüse: Beim Morbus Basedow meistens diffus vergrößert mit tastbarem Schwirren und Strömungsgeräuschen. Bei Knotenstrumen entsprechende mehrknotige Vergrößerung. Nicht selten jedoch findet man die Schilddrüse nicht vergrößert.

Nervensystem: Das zentrale Nervensystem reagiert auf den Schilddrüsenhormonüberschuss mit Symptomen der Dysfunktion, ohne dass sein Sauerstoff- und Substratverbrauch zunimmt. Die Kranken kommen in einen psychischen Erregungszustand mit dem Gefühl der inneren Unruhe und Nervosität, werden auch körperlich überaktiv, stimmungslabil, reizbar, ängstlich und depressiv. Konzentrationsvermögen und Gedächtnis lassen nach. Als Zeichen der gesteigerten neuromuskulären Erregbarkeit entwickelt sich ein charakteristischer sehr feinschlägiger Fingertremor, der am besten wahrzunehmen ist, wenn man die Handinnenfläche gegen die Kuppen der ausgestreckten Finger hält.

Kardiovaskuläres System: Mit dem peripheren Energieumsatz nimmt unter Vasodilatation automatisch das Herzminutenvolumen zu. Dabei kommt es zur Tachykardie, zum Anstieg des systolischen und Absinken des diastolischen Blutdrucks (Pulsus

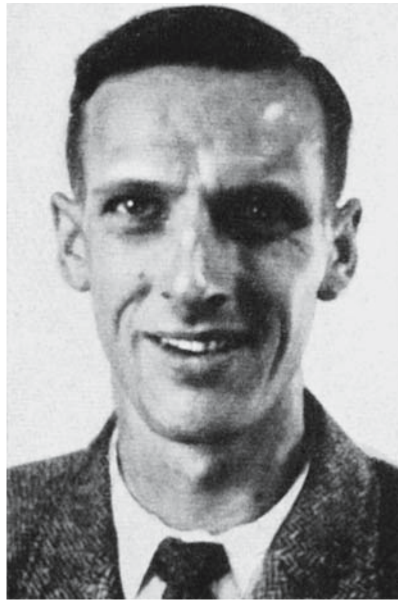




Abb. 6.21a, b. Veränderung des Gesichtsausdrucks nach Behandlung einer Hyperthyreose durch subtotaler Thyreoidektomie. **a** 28-jähriger Patient vor der Behandlung, **b** 6 Monate nach subtotaler Thyreoidektomie ist ein Übergang in ein thyreoprives Myxödems zu sehen (aus A. Labhart: Klinik der Inneren Sekretion. Springer, Heidelberg 1957)

celer et altus). Direkte Schilddrüsenhormoneffekte auf die Erregbarkeit des Herzens steigern die Herzfrequenz zusätzlich und können Rhythmusstörungen, besonders Vorhofflimmern induzieren. Da β-Rezeptorenblocker die Herzfrequenz senken, wird ein erhöhter Sympathikustonus angenommen. Die Katecholamine im Blut und ihre Metaboliten im Harn sind aber nicht erhöht.

Haut: Auch in der Peripherie warm. Die Haare werden fein und brüchig und fallen vermehrt aus.

Muskulatur: Verluste an Muskeleiweiß durch den katabolen Stoffwechsel bewirken eine Mypopathie mit überwiegend proximaler Muskelschwäche und Muskelatrophie.

Augenzeichen (Abb. 6.22): Retraktion des Oberlides (Dalrymple-Zeichen), das Zurückbleiben des Oberlides beim Blick nach unten (Graefe-Zeichen) und der seltene Lidschlag (Stellwag-Zeichen). Sie kommen bei allen Formen der Hyperthyreose vor und haben pathogenetisch keine Beziehung zu der auf den Morbus Basedow beschränkten infiltrativen Ophthalmopathie (► unten).

Stoffwechsel: Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel werden zur Substratbereitstellung für die gesteigerten Oxidationsprozesse stimuliert. Die Lipolyse im Fettgewebe und die Synthese von Fettsäuren, Cholesterin, Phospholipiden und Triglyzeriden in der Leber nehmen zu, doch wird zugleich vermehrt LDL aus dem Plasma eliminiert (Zunahme der LDL-Rezeptoren der Leberzellen und der Cholesterinsekretion in die Galle). Folglich sinkt das Serumcholesterin ab. Die Steigerung der Glukoseproduktion der Leber durch Glykogenolyse und Glukoneogenese erhöht den Insulinbedarf und kann zur Demaskierung eines latenten Diabetes mellitus, bzw. zur Verschlimmerung eines bestehenden Diabetes führen.



Abb. 6.22. 47-jährige Patientin mit Morbus Basedow: Struma und Exophthalmus mit Oberlidretraktion (aus A. Labhart: Klinik der Inneren Sekretion. Springer, Heidelberg 1957)



Abb. 6.23. 72-jährige Patientin mit hochgradiger endokriner Ophthalmopathie: Lidschwellungen, Chemosis, und Protrusio bulbi (aus Kühn und Schirrmeister: Innere Medizin. 5. Aufl., Springer, Berlin 1989)

Tabelle 6.4. Schweregrade der Ophthalmopathie

Grad	Symptomatik
0	keine Zeichen oder Symptome
1	nur Zeichen (Lidretraktion, verzögerter Lidschlag), keine Symptome
2	Weichteilbefall (periorbitales Ödem)
3	Proptosis (>22 mm)
4	Befall der extraorbitalen Muskeln (Doppelsehen)
5	Hornhautbefall
6	Sehstörungen (Optikusbefall)

Teilmanifestationen des Morbus Basedow

Ophthalmopathie: Leitsymptom ist der Exophthalmus, die Protrusio bulbi durch entzündliche Schwellung des retroorbitalen Gewebes. Dem ödematösen Stadium folgt mit vermehrter Kollagenbildung die Fibrosierung. Den Grad der Protrusio bestimmt man mit dem Exophthalmometer (nach Hertel), das den Abstand zwischen dem seitlichen Orbitarand und dem Hornhautscheitel misst (Normalwerte bis 20 mm). Diese Messung erlaubt es, den durch die Lidretraktion vorgetäuschten vom echten Exophthalmus zu unterscheiden. Sonographie, CT oder MRT der Orbita lassen die Schwellung der extraokulären Muskeln und eine retrobulbäre Fettansammlung erkennen. Der Entzündungsprozess kann Tränendrüse, Lider und Bindehaut mit erfassen (Abb. 6.23). Es resultieren dann Lidödem, Fettgewebehernien aus der Orbita in das Lidgewebe, verstärkte Tränensekretion, konjunktivale Injektion, Lichtscheu, Fremdkörpergefühl und eine die Hornhaut wallartig umgebende ödematöse Bindehautschwellung. Höhere Grade des Exophthalmus behindern den Lidschluss (Lagophthalmus). Es drohen dann Austrocknung der Kornea, Ulkusbildung und Sekundärinfektion mit Perforation in den Bulbus und Verlust des Auges. Relativ selten wird der Sehnerv geschädigt. Die Ophthalmopathie wird in verschiedene Schweregrade eingeteilt (Tab. 6.4).

Prätibiales Myxödem: Es stellt unregelmäßig begrenzte, fünfmarkstück- bis handtellergroße indurierte Schwellungen dar, deren Oberfläche durch Einziehen der Haarfollikel wie eine Orangenschale aussieht (Abb. 6.24). Die erhabenen Plaques sind meistens asymptomatisch, können jedoch jucken und unter Blasenbildung ulzerieren. Sie sind gewöhnlich über der Tibia oder in der Knöchelregion, selten an den Armen oder am Stamm lokalisiert. Es überwiegt der bilaterale Befall.

Akropachie: Beginnt mit einer weichen diffusen Schwellung der Finger und Handrücken, der eine Auftreibung der Finger- und Zehenendglieder folgt (Abb. 6.25). Knochenanomalien (subperiostale Blasenbildung ohne wesentliche Knochenneubildung) sind an den proximalen Phalangen und den Metakarpalia am deutlichsten ausgebildet.

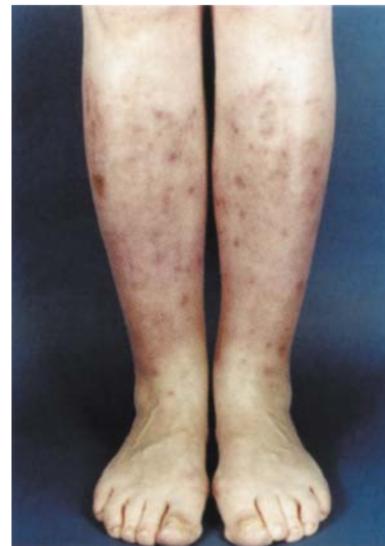


Abb. 6.24. Prätibiales Myxödem mit Kratzeffekten bei Hyperthyreose (aus Nawroth u. Ziegler: Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel. Springer, Berlin 2001)

Diagnostik.

Klinische Zeichen: Der Morbus Basedow entwickelt sich innerhalb weniger Wochen, die hyperthyreote mehrknotige Struma und das autonome Adenom mit langsam zunehmenden Symptomen über längere Zeit. Bei älteren Individuen kann eine Tachykardie das einzige Symptom sein. Bei unklaren Tachykardien und Vorhofflimmern ist stets nach einer Hyperthyreose zu fahnden. Signalsymptome sind auch unerklärliche Gewichtsabnahme, Wärmeintoleranz, innere Unruhe und Tremor.

Laboruntersuchungen:
- **Hormonanalysen:** Beweisend für eine Hyperthyreose ist die Konstellation erhöhte Werte von FT_4 und FT_3 bei suppri-

6



Abb. 6.25. Stark ausgeprägte Akropachie im Bereich der Füße bei Hyperthyreose (aus Nawroth u. Ziegler: Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel. Springer, Berlin 2001)

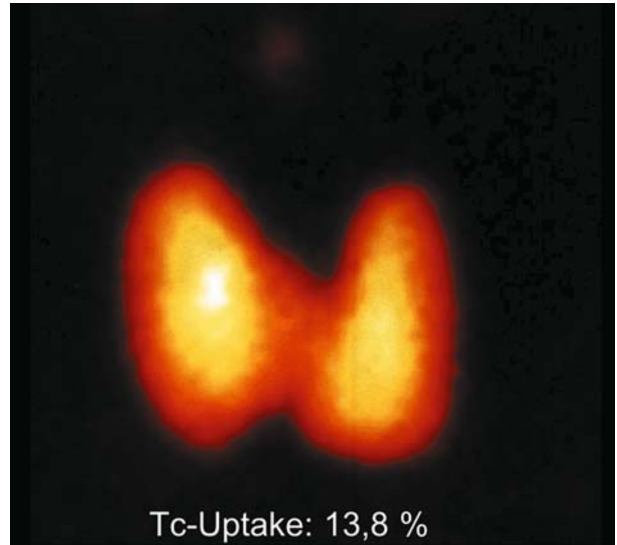


Abb. 6. 26. Schilddrüsenszintigramm bei Morbus Basedow mit verstärkter homogener Speicherung beider Schilddrüsenlappen (Sammlung Dr. O. Lindner, Bad Oeynhausen)

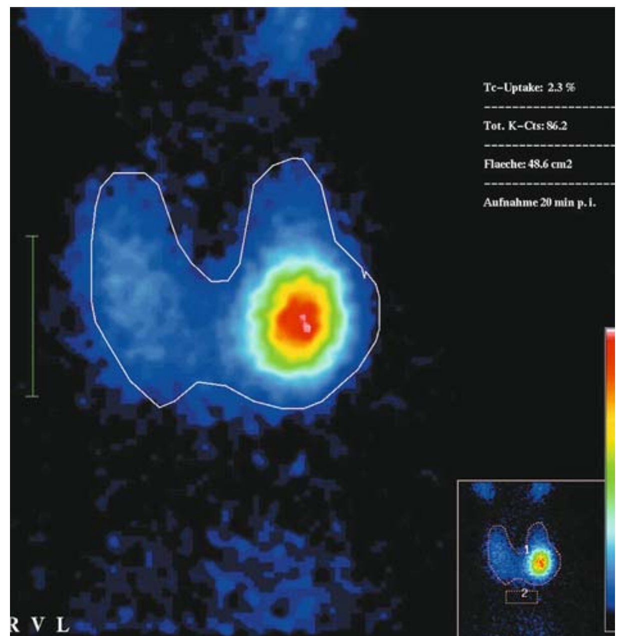


Abb. 6.27. Szintigramm eines autonomen Adenoms im linken Schilddrüsenlappen. Im rechten Lappen noch geringe Speicherung (Sammlung Dr. O. Lindner, Bad Oeynhausen)

miertem TSH im Serum. Nur beim TSH-sezernierenden Hypophysenadenom ist TSH zusammen mit den Schilddrüsenhormonen erhöht. Selten ist das freie T_3 allein erhöht. Es muss deshalb mitbestimmt werden. Bei supprimiertem TSH aber normalen Schilddrüsenhormonen liegt noch keine manifeste Hyperthyreose vor. Erhöhte FT_4-Werte bei niedrigen FT_3-Werten und normalem TSH sprechen für eine Störung der peripheren T_4/T_3-Transformation (z.B. unter Amiodaron).

- **Antikörperbestimmungen:** Durch den Nachweis von Autoantikörpern gegen den TSH-Rezeptor kann der Morbus Basedow mit hoher Spezifität (96%) und Sensitivität (96%) gegen andere Ursachen der Hyperthyreose abgegrenzt werden. Nach Behandlung der Schilddrüsenüberfunktion sinkt der Titer häufig ab. Erhöht bleibende Titer signalisieren Rezidivgefahr.

Quantitative Schilddrüsen-Szintigraphie mit ^{99m}Tc-Pertechnetat: Wichtig zur Unterscheidung des Morbus Basedow von der hyperthyreoten Knotenstruma und von autonomen Adenomen. Beim Morbus Basedow findet eine gleichmäßige verstärkte Speicherung in der ganzen Schilddrüse statt (Abb. 6.26). Beim autonomen Adenom ist die Speicherung an umschriebener Stelle verstärkt (Abb. 6.27), beim sog. dekompensierten autonomen Adenom ist sie im übrigen Schilddrüsengewebe infolge Drosselung der TSH-Sekretion vollständig supprimiert (Abb. 6.28).

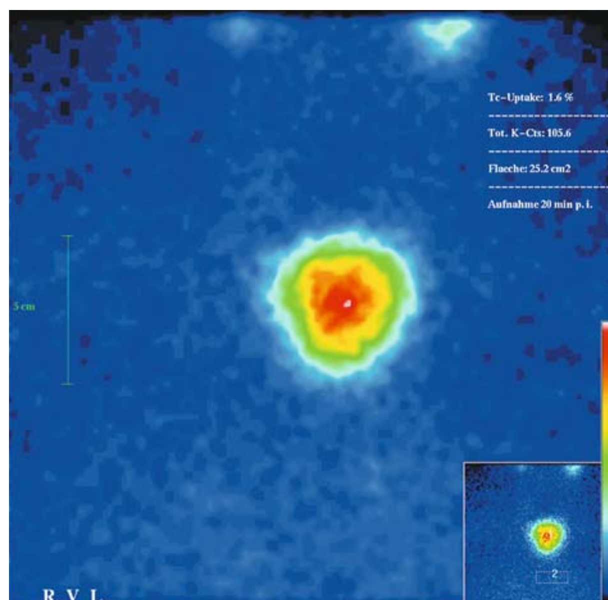


Abb. 6.28. Szintigramm eines dekompensierten autonomen Adenoms mit vollständig supprimierter Speicherung im übrigen Schilddrüsengewebe (Sammlung Dr. O. Lindner, Bad Oeynhausen)

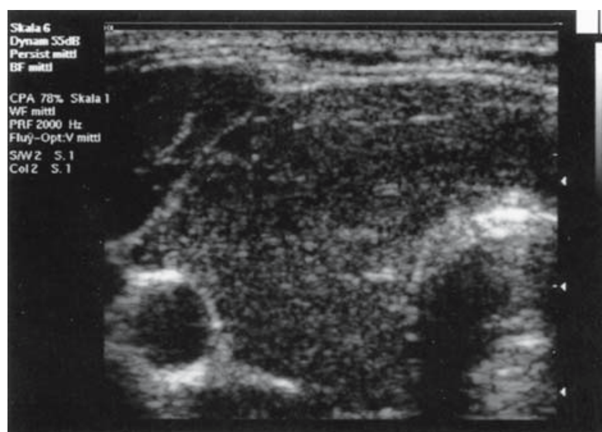


Abb. 6.29. Typische diffuse Echoarmut im Schilddrüsensonogramm bei Morbus Basedow (aus Nawroth u. Ziegler: Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel. Springer, Berlin 2001)

Sonographie: Schilddrüse diffus echoarm, Volumen normal oder vergrößert, keine Knotenbildung (Abb. 6.29). In der farbkodierten Duplexsonographie vermehrte Binnendurchblutung.

Therapie.

Medikamentöse Therapie

Antithyreoidale Standardmedikamente: Zur Behandlung der Hyperthyreose und ihrer Symptome stehen die folgenden Pharmaka zur Verfügung:
- Propylthiourazil
- Thiamazol
- Carbimazol, das zu Thiamazol metabolisiert wird.

Alle 3 Substanzen hemmen die Schilddrüsenhormonsynthese (Jodination des Thyreoglobulins und Koppelungsreaktion). Nur das Propylthiouracil hemmt außerdem die periphere Dejodierung des T_4 zu T_3 und ist dadurch rascher wirksam. Keine der Substanzen inhibiert die Sekretion der im Thyreoglobulin bereits präformierten Schilddrüsenhormone, so dass die volle Wirkung erst nach Reduzierung der Hormonspeicher eintritt.

Dosierung: Die Tagesdosis des Propylthiourazils muss auf 3 Einzeldosen im Abstand von 8 Stunden verteilt werden, weil die Wirkungsdauer kurz ist. Vom Thiamazol und Carbimazol genügen 1–2 Einzeldosen pro Tag.

Nebenwirkungen: Transitorische Leukopenie, Hautreaktionen und in 0,5% der Fälle eine Agranulozytose. Regelmäßige Blutbildkontrollen sind deshalb vor allem in den ersten Wochen erforderlich. Patienten sollen auf Halsschmerzen als Prodromi einer Infektion achten.

Weitere Mittel:
- **Natiumperchlorat:** Es wirkt als Thyreostatikum, da es die Jodidaufnahme in die Schilddrüse hemmt. Wegen der relativ hohen Nebenwirkungsrate wird es nur noch zur Blockierung der Schilddrüse vor der Applikation jodhaltiger Kontrastmittel und vor der Szintigraphie anderer Organe verwendet.
- **Kaliumjodid:** Hohe Dosen von Jodid hemmen innerhalb von 24 Std die Hormonfreisetzung aus der Schilddrüse, ebenso die Hormonsynthese (Jodierung von Thyreoglobulin und Koppelungsreaktion) und den Jodidtransport in die Schilddrüse. Das führt innerhalb von 10–15 Tagen zur Abnahme der Vaskularisierung und zur Verfestigung des Organs. Jodid ist deshalb zur schnellen Suppression der Schilddrüsenüberfunktion und zur Strumektomievorbereitung geeignet. Durch ein Escape-Phänomen ist der Jodideffekt zeitlich begrenzt, so dass die Hyperthyreose schlimmer werden kann als zuvor (Radiojod-behandelte Strumen ausgenommen). Bei toxischem Adenom und hyperthyreoten Knotenstrumen sollte die Anwendung unterbleiben.
  Dosierung: 3-mal täglich 3 Tropfen der gesättigten Kaliumjodidlösung. Gleichzeitig 3-mal täglich 150 mg Propylthiourazil.
- **β-Rezeptorenblocker:** Zahlreiche Symptome der Hyperthyreose lassen sich durch die Abschirmung gegen Katecholamine dämpfen: Tachykardie, Schweißausbrüche, Erregung, Oberlidretraktion. Verwendet werden **Propranolol, Nadolol oder Metoprolol.** Obwohl die β-Rezeptorenblocker die T_4/T_3-Transformation etwas hemmen, wirken sie hauptsächlich durch Drosselung der peripheren Sympathikuseffekte. β-Blo-

cker werden gewöhnlich zu Beginn der Behandlung eingesetzt, um die Zeit bis zum Wirkungseintritt der Thionamide zu überbrücken.

Radiojodtherapie

Die selektive Jodspeicherung der Schilddrüse ermöglicht es, radioaktives Jod zu einer effektiven Strahlentherapie der Hyperthyreose einzusetzen. Das Standardisotop für diesen Zweck ist ^{131}J, das mit einer Halbwertszeit von 8,05 Tagen zerfällt und überwiegend eine intensive Betastrahlung abgibt. Auf diese reagiert das überaktive Schilddrüsengewebe empfindlicher als das normale, weil es eine höhere Mitoserate aufweist. Es kommt zur Verzögerung und zur Blockierung der Zellteilung bis hin zum Zelluntergang. Der euthyreote Zustand wird in Abhängigkeit von der ^{131}J-Dosis (185–555 MBq) nach einigen Wochen erreicht. Für die Übergangszeit ist eine begleitende medikamentöse Behandlung erforderlich. Häufige **Bestrahlungsfolge** ist eine **Hypothyreose,** die innerhalb von 10 Jahren nach der Behandlung bei etwa 70% der Basedow-Kranken auftritt, bei hoher Dosierung schon während des ersten Jahres.

> **Durch regelmäßige Kontrollen der Hormonspiegel und rechtzeitige Substitution lässt sich die klinische Manifestation einer Hypothyreose verhindern.**

Risiken: Bei **Kindern** und **Jugendlichen** ist die Radiojodtherapie mit dem Risiko der **späteren Karzinomentstehung** verbunden und deshalb kontraindiziert. Im mittleren und höheren Lebensalter ist dieses Risiko zu vernachlässigen. Ob die Radiojodtherapie bei Patienten mit einem Morbus Basedow das Risiko einer Ophthalmopathie erhöht, ist noch umstritten. Manche Therapeuten behandeln prophylaktisch mit Prednison. Bei schon bestehender infiltrativer Ophthalmopathie wird keine Radiojodtherapie durchgeführt, da eine Verschlimmerung droht.

Chirurgische Therapie

Zur Anwendung gelangen die:
- subtotale Thyreoidektomie
- Teilresektion von Knotenstrumen
- Enukleation singulärer Knoten oder Adenome.

> **Hauptvorteil der chirurgischen Verfahren ist die schnelle Beseitigung der Hyperthyreose.**

Die Operationsmortalität ist bei erfahrenen Chirurgen minimal (annähernd null). In 1% der Fälle ist mit Rekurrensschädigung und in 3% mit permanentem Hypoparathyreoidismus zu rechnen. Die Rezidivrate der Hyperthyreose nach subtotaler Resektion der Schilddrüse wird mit <5% angegeben. Bei Patienten mit einem Morbus Basedow kommt es – abhängig von der Größe des Schilddrüsenrests – zur sekundären Hypothyreose mit einer Häufigkeit von 25–75% im ersten Jahr und von 0,5% in jedem folgenden Jahr. Die spätmanifeste Hypothyreose ist wahrscheinlich auf eine Zerstörung des Schilddrüsenrests durch autoimmunologische Entzündung zurückzuführen.

Unerlässlich vor jeder Schilddrüsenoperation ist die Beseitigung des Überfunktionszustandes durch Thyreostatika, die mit Betarezeptorenblockern kombiniert werden können. Zusätzlich wird 7 Tage vor dem Eingriff gern Jodid gegeben, um die Vaskularisierung der Schilddrüse herabzusetzen.

Indikation: Für die chirurgische Behandlung der Hyperthyreose gibt es keine absoluten Indikationen. Sie ist zu bevorzugen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen, bei Patienten mit sehr großen, mechanisch behindernden Strumen, bei Schwangeren mit schlechtem Ansprechen auf Thyreostatika und bei Patienten, die eine Radiojodbehandlung und eine thyreostatische Langzeitbehandlung ablehnen.

Therapeutische Strategien

Morbus Basedow: Initial Thyreostatika. Diese haben auch einen immunsuppresiven Effekt. Bis zur Euthyreose mit β-Blockern kombinieren. Spontanremission abwarten, die in 30–50% der Fälle innerhalb eines Jahres eintritt, erkennbar am TSH-Anstieg unter der Therapie. Beim Ausbleiben einer Remission und bei Rückfällen innerhalb von 2 Jahren ist eine ablative Therapie angezeigt. Wenn eine Ophthalmopathie besteht und bei Patienten unter 40 Jahren sollte chirurgisch vorgegangen werden (subtotale Strumektomie). Bei älteren Patienten, erhöhtem Operationsrisiko und Rezidiven ist die Radiojodtherapie zu bevorzugen.

- **Ophthalmopathie:** Die hormonabhängigen Veränderungen (Glanzauge, Lidretraktion, seltener Lidschlag, Graefe-Zeichen) bilden sich nach der Normalisierung der Schilddrüsenfunktion spontan zurück. Häufigste Manifestation der infiltrativen Ophthalmopathie ist ein leichter, in der Phase des Hypermetabolismus auftretender Exophthalmus, der keine oder nur geringe Beschwerden verursacht, jedoch nach Erreichen der Euthyreose kaum Besserungstendenz zeigt. Die schweren Formen der infiltrativen Ophthalmopathie beginnen meistens subakut, seltener akut, in den ersten beiden Jahren nach der antithyreoidalen Therapie. Der Prozess bleibt 6 Monate bis zu einigen Jahren aktiv und erfordert eine intensive Behandlung.
  Lokale Maßnahmen: Schutz der Cornea vor Austrocknung durch Salben und 1%ige Methylzellulose-Lösung, nötigenfalls durch Uhrglasverband.
  Medikamente: Diuretika gegen das Ödem, Kortikosteroide in hoher Dosierung zur Entzündungshemmung und Immunsuppression. Als Immunsuppressiva kommen auch Azathioprin, Methotrexat und Ciclosporin in Betracht. Eine **Röntgenbestrahlung** der Orbita über 2 Wochen wirkt nur innerhalb des ersten Jahres. Ultima Ratio ist die **chirurgische Dekompression** durch transfrontale oder transantrale Resektion von Teilen der Orbitawand. Später auch **Operation nach Olivieri** bei störender Protrusio.
- **Lokales Myxödem und Akropachie:** Salbenverbände mit fluorierten Kortikoiden bei symptomatischen prätibialen Hautveränderungen. Gegen die Akropachie sind keine effektiven Mittel bekannt.

Hyperthyreote Knotenstruma und toxisches Adenom: Zuerst Normalisierung der Schilddrüsenfunktion durch Thyreostatika, in schweren Fällen ergänzt durch β-Blocker. Die Chancen auf eine Spontanremission durch regressive Veränderungen oder Nekrose toxischer Knoten sind gering, rechtfertigen aber eine begrenzte Wartezeit. Bei jungen Patienten mit großen toxischen multinodulären Strumen partielle oder subtotale Strumektomie. Für die Mehrzahl der Patienten gilt die Radiojod-Therapie als gute Alternative. Autonome Adenome lassen sich unter Schonung des übrigen Schilddrüsengewebes mit Radiojod ausschalten. Auch die Enukleation kommt in Betracht.

Strategie bei Jod-induzierter Hyperthyreose: Da die Schilddrüse viel fertiges Hormon gespeichert hat, ist **Propylthiourazil** indiziert, das nicht nur die Hormonsynthese, sondern auch die periphere T_4/T_3-Transformation hemmt. Nach mehrmonatiger Behandlung kann es zur Remission kommen. Da die Jodaufnahme der Schilddrüse zunächst blockiert ist, kommt eine Radiojodbehandlung erst später in Betracht. Eine Operation ist kurzfristig möglich und bei großen Strumen mit mehreren autonomen Arealen vorzuziehen.

Thyreotoxische Krise: Behandlung unter Intensivpflegebedingungen:

- **Allgemeine Maßnahmen:**
  - Oberflächenkühlung zur Senkung der erhöhten Körpertemperatur
  - Infusionen zum Ausgleich von Salz- und Flüssigkeitsdefiziten
  - Sedierung nach Bedarf.
- **Spezifische Maßnahmen:**
  - Blockierung der Hormonsynthese mit Propylthiouracil (300 mg alle 6 Std.), das auch die periphere T_3-Bildung aus T_4 hemmt.
  - Blockierung der Hormonsynthese und gleichzeitig der Hormonfreisetzung durch Kaliumjodid: Beginn 1–2 Std nach der ersten Propylthiouracil-Dosis, um den thyreoidalen Jodgehalt nicht vor Unterbrechung der Hormonsynthese zu erhöhen.
    Dosis: Empfohlen werden 100–500 mg Jodid täglich.
  - Zusätzlich Gaben von Propranolol (80 mg p.o. alle 6 Std. oder 2–4 mg i.v. alle 4 Std.).
  - Unterstützend werden hohe Dosen Dexamethason gegeben (2 mg p. o. alle 6 Std.), das die Hormonfreisetzung und periphere Bildung von T_3 supprimieren hilft.
  - Einige Zentren haben gute Erfahrungen mit frühzeitiger Operation.

6.2.6 Thyreoiditis

Infektiöse Thyreoiditis

Ätiologie. Selten vorkommende eitrige Infektionen mit Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken, Haemophilus, Anaerobiern und bei Immunschwäche auch mit Candida, Aspergillus und anderen Pilzen. Entstehung durch Übergreifen aus der Nachbarschaft (Pharynx, Mediastinum, Ösophagus) oder hämatogen (Pyelonephritis, Prostatitis, Puerperalsepsis u.a.).

Klinik. Gewöhnlich akutes schmerzhaftes Anschwellen der Schilddrüse bzw. einer schon vorhandenen Struma (Strumitis), begleitet von Fieber, Leukozytose und beschleunigter Blutsenkung. Bei 70% der Patienten kommt es zur Dysphonie und Dysphagie. In der Schilddrüse entstehen abszedierende Leukozyteninfiltrate. Die Konzentrationen von T_4 und T_3 können durch die Freisetzung von präformiertem Hormon aus der geschädigten Schilddrüse etwas zunehmen, bleiben aber meistens im Normbereich. Die Radiojodaufnahme kann herabgesetzt oder normal sein, nur selten ist sie gesteigert. Szintigraphisch sieht man im infizierten Lappen kalte Areale. Die Titer der Schilddrüsenantikörper steigen nicht an. Im Sonogramm zeigt das entzündete Gewebe unscharfe Umrandung und verminderte Echogenität.

Therapie. Antibiotika in hoher Dosierung. Nötigenfalls lokale Inzisionen. Behandlung des Grundleidens.

Subakute granulomatöse Thyreoiditis (de Quervain)

Ätiologie. Induziert wird die Erkrankung auf unbekannte Weise durch verschiedene Virusinfektionen (Mumps, Influenza, Adenoviren, Masern, Coxsackie-Virus u.a.), in Assoziation mit dem Haplotyp HLA Bw35, so dass eine genetische Prädisposition sehr wahrscheinlich ist. Frauen erkranken häufiger als Männer (5:1).

Klinik. Beginn mit allgemeinem Krankheitsgefühl, Muskelschmerzen, subfebrilen Temperaturen und typischen Schmerzen an der oft nur einseitig geschwollenen Schilddrüse. Bis zu 16% der meistens über 40 Jahre alten Patienten haben eine vorbestehende Struma. Die Schmerzen strahlen zum Kieferwinkel oder in die Ohrregion aus und werden als quälend empfunden. Die Schilddrüse ist deutlich vergrößert und an umschriebenen Stellen sehr druckempfindlich. Aus geschädigten Follikeln freigesetzt, steigen die Schilddrüsenhormone im Serum während der ersten Wochen an, oft von klinischen Manifestationen einer Hyperthyreose begleitet. Danach folgt ein euthyreotes Stadium mit anhaltenden lokalen Beschwerden, dem sich bei der Minderheit der Patienten eine in der Regel reversible Hypothyreose anschließt. Die Krankheit kann sich in Schüben über ein bis zwei Jahre hinziehen, heilt aber in der Regel völlig aus.

Diagnostik. Leitsymptome sind subfebrile Temperaturen, Schilddrüsenschmerzen, eine starke Beschleunigung der Blutsenkung und erhöhte Tg-Konzentrationen im Serum. T_4 und T_3 können infolge Freisetzung aus zerstörtem Gewebe erhöht sein und das TSH supprimieren. Dabei ist die Radiojodaufnahme herabgesetzt. Im Gegensatz zur Autoimmunthyreoiditis sind Autoantikörper gegen Tg und TPO allenfalls in niedrigen Titern vorhanden. Im Sonogramm ausgeprägt echoarme, z.T. konfluierende Herde. Szintigraphisch ist die Aufnahme von ^{99m}Technetium in

den befallenen Schilddrüsenarealen herabgesetzt, in den übrigen regelrecht. Zu sichern ist die Diagnose durch die **Feinnadelbiopsie**. Histologisch findet man eine herdförmige granulomatöse Entzündung um zerstörte Follikel mit Kolloid im Zentrum und zahlreichen Riesenzellen.

Therapie. Effektiv sind nur **Glukokortikoide**, die schnell zur Beseitigung der Symptome und Normalisierung der Blutsenkung führen. Benötigt werden initial 40–60 mg Prednison, das in niedriger Dosis über längere Zeit beizubehalten ist. Transitorsiche Symptome der Hyperthyreose werden mit β-Rezeptorenblockern behandelt, hypothyreote Phasen mit L-Thyroxin.

Subakute lymphozytäre (schmerzlose) Thyreoiditis

Ätiologie. Autoimmunologischer Entzündungsprozess, dem keine bekannte Virusinfektion vorausgeht. Diese transitorische Autoimmunthyreoiditis kommt sporadisch und bei 5% der Frauen 3–6 Monate post partum vor, bevorzugt bei Typ-1-Diabetikerinnen. Das hat zur Bezeichnung postpartale Thyreoiditis geführt. Indiz für die Autoimmunpathogenese sind höhertitrige Antikörper gegen TPO. Histologisches Kriterium sind lymphozytäre Infiltrate mit eingestreuten Plasmazellen um schlecht erhaltene Follikel; Riesenzellen fehlen.

Klinik. Das Krankheitsbild ist durch eine abrupt beginnende leichte bis mittelschwere Hyperthyreose gekennzeichnet, die 2–4 Wochen dauert, gefolgt von einer Hypothyreose für 4–12 Wochen. Manchmal tritt nur eine Phase in Erscheinung. Die erhöhten Hormonmengen werden aus zerstörtem Gewebe freigesetzt. Die Hormonsynthese ist nicht gesteigert, die Radiojodaufnahme herabgesetzt. Fieber kann initial vorhanden sein. Anders als bei der granulomatösen Thyreoiditis ist die Blutsenkung nicht oder nur gering beschleunigt und der Titer der TPO-Antikörper hoch.

Therapie. Die Symptome der Hyperthyreose sind mit β-Rezeptorenblockern zu dämpfen. Glukokortikoide verkürzen die hyperthyreote Phase. Die transitorische leichte Hypothyreose bedarf selten der Substitution mit L-Thyroxin.

Chronische lymphozytäre Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto)

Das Krankheitsbild wird im Abschnitt über die Hypothyreose abgehandelt (▶ Kap. 6.2.4).

Riedel-Thyreoiditis (eisenharte Struma)

Sehr seltene chronische sklerosierende Thyreoiditis, die vorwiegend Frauen mittleren Alters befällt. Die Ursache ist ungeklärt. Kennzeichnend sind eine Vergrößerung und sehr harte Konsistenz der Schilddrüse. Der Prozess kann einseitig beginnen. Die Fibrosierung greift auf die angrenzenden Halsstrukturen über. Manchmal kommt es gleichzeitig zur fibrosierenden Mediastinitis und zur retroperitonealen Fibrose. Histologisch findet man eine fibrotische Umwandlung der Schilddrüse mit entzündlichen Infiltraten und weitgehendem Schwund der Follikel. Je nach Ausdehnung des Prozesses ist die Stoffwechsellage euthyreot oder hypothyreot. Die Schilddrüsenantikörper sind nicht erhöht, Blutsenkung und Leukozyten normal. Glukokortikoide und L-Thyroxin können den Fibrosierungsprozess nicht aufhalten. Bei Kompressionserscheinungen ist die Thyroidektomie indiziert.

6.2.7 Schilddrüsenkarzinome

Klassifizierung. Die primären Schilddrüsenkarzinome sind ganz überwiegend epithelialen Ursprungs. Die meisten gehen von den Follikelzellen aus, ein kleiner Anteil von den parafollikulären C-Zellen, die auch zu den Epithelzellen gehören. Die primären nichtepithelialen Malignome, darunter Lymphome und Sarkome, bilden nur eine kleine Gruppe. Gleiches trifft für die sekundären Schilddrüsenmalignome zu, bei denen es sich um Metastasen unterschiedlicher Primärtumoren handelt. Die internationale Klassifikation der primären epithelialen Schilddrüsentumoren basiert auf histologischen Kriterien (Tab. 6.5).

Ätiologie und Pathogenese.
Strahlenexposition der Schilddrüse: Im Alter <20 Jahren können ionisierende Strahlen Schilddrüsenkarzinome induzieren. Bei Kinder führten Röntgenbestrahlungen der Tonsillen und Halslymphknoten, die in den Jahren 1935–1950 in den USA häufig vorgenommen wurden, bei 11% der Exponierten zu Schilddrüsenkarzinomen. Die Induktionszeit betrug minimal 5 Jahre. In der Region Tschernobyl erhöhte der Reaktorunfall die Inzidenz der Schilddrüsenkarzinome bei Erwachsenen auf das 4,7fache und bei Kindern auf das 34fache. Die Bestrahlung mit ^{131}J in therapeutischen Dosen erhöht das Karzinomrisiko bei Erwachsenen nicht.

Tabelle 6.5. Klassifikation der primären epithelialen Schilddrüsentumoren

Karzinome der Follikelzellen	differenzierte	papilläre Karzinome follikuläre Karzinome
	schlecht differenzierte	insuläre und andere Karzinome
	undifferenzierte	anaplastische Karzinome
Karzinome der C-Zellen		medulläre Karzinome
Karzinome aus Follikel- und C-Zellen		gemischte medullär-follikuläre Karzinome

Genmutationen: In Schilddrüsenkarzinomen wurden diverse Onkogene nachgewiesen, die durch spontane Mutation aus natürlichen Protoonkogenen der Zellen entstehen oder schon in der Keimbahn vorhanden sind. Wahrscheinlich ist die Karzinogenese in vielen Fällen ein mehrstufiger Prozess, bei dem verschiedene Onkogene zusammenwirken. Bei den papillären Karzinomen werden häufig Mutationen des Protoonkogens RET gefunden, die man deshalb als RET/TPC bezeichnet. Weitere bei diesem Tumortyp nachgewiesene Onkogene sind TRKA und MET. Beim follikulären Karzinomtyp ist in vielen Fällen das RAS-Protoonkogens durch Punktmutationen zum Onkogen transformiert. Daneben findet man oft zytogenetische Anomalien wie Deletionen und partielle Deletionen an den Chromosomen, 3, 10, 11 und 17. Die aus den parafollikulären Zellen (C-Zellen) hervorgehenden Karzinome kommen sporadisch und als Teilmanifestation der multiplen endokrinen Neoplasien Typ 2A und Typ 2B vor. Bei ersteren ist das RET-Protoonkogen spontan bei den letzteren schon in der Keimbahn zum Onkogen mutiert.

Häufigkeit. Mit jährlich 9 Fällen auf 100.000 Einwohner sind Schilddrüsenkarzinome die häufigsten Malignome des endokrinen Systems. Kürzlich wurde bei 64.123 Mitarbeitern großer Unternehmen ein Ultraschallscreening der Schilddrüse durchgeführt (Reimers C. et al.: Internist 44/2003). Dabei wurden bei 23,1% der Personen Schilddrüsenknoten bzw. herdförmige Veränderungen mit einem Durchmesser >5 mm gefunden und durch weitergehende Diagnostik 15 Schilddrüsenkarzinome entdeckt.

Differenzierung der Schilddrüsenkarzinome

Papilläre Karzinome

Vorkommen. 70% von allen Schilddrüsenkarzinomen. Inzidenzrate 3–5 auf 100.000 Einwohner. Erkrankungsalter meistens zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr. Frauen sind 3-mal häufiger betroffen als Männer.

Pathologie. Langsam wachsender Tumor ohne Kapsel, der sich in die Umgebung und die regionalen Lymphknoten ausbreitet und nur selten metastasiert. In 95% der Fälle ist der Tumor zum Zeitpunkt der Diagnose auf die Halsregion beschränkt.

Histologie: Verzweigte Stränge mit fibrovaskulärem Kern, umgeben von einer einschichtigen Lage Tumorzellen. Varianten mit follikulären Strukturen, hohem Epithel oder Sklerosierung kommen vor. Relativ gutartige Tumoren sind die papillären Mikrokarzinome (Durchmesser <1 cm). Sie werden bei Autopsien häufig gefunden, wachsen aber nur selten zu klinisch wahrnehmbaren Tumoren heran.

Follikuläre Karzinome

Vorkommen. Häufigkeitsanteil 15%. Durchschnittliches Erkrankungsalter 60 Jahre. Frauen sind 2-mal häufiger betroffen als Männer.

Pathologie. Die Abgrenzung von benignen follikulären Adenomen gelingt histologisch nur durch den Nachweis der Invasion in die Blutgefäße oder in die Drüsenkapsel und kann deshalb bei der Biopsie schwierig sein. Man unterscheidet minimal invasive von invasiven follikulären Karzinomen. Das histologische Bild zeigt unterschiedliche Differenzierungsgrade bis hin zu undifferenzierten (insulären) epithelialen Karzinomen. Im Gegensatz zum papillären Karzinomtyp sind die regionalen Lymphknoten selten befallen. Dafür kommt es in 20% der Fälle zu Fernmetastasen, speziell in die Knochen, deren Befall das erste Krankheitszeichen sein kann.

Medulläre Karzinome

Vorkommen. Häufigkeitsanteil 5–10%. Etwa 80% der Fälle sind vom sporadischen Typ und treten ohne Geschlechtsbevorzugung zwischen dem 5. und 80. Lebensjahr auf. Rund 20% entfallen auf den hereditären Typ, teils als familiäres (autosomal-dominantes) medulläres Karzinom oder als Teilmanifestation der multiplen endokrinen Neoplasie (MEN-2A und -2B).

Pathologie. Die medullären Karzinome gehen von den parafollikulären oder C-Zellen der Schilddrüse aus. Sie bilden und sezernieren regelmäßig Calcitonin, vereinzelt auch Cortisol und in 30% der Fälle Prostaglandine, VIP, Serotonin und Kinine, die zu Diarrhöen und Flushing führen.

Histologie: Verschiedene Muster mit trabekulären, soliden oder drüsenähnlichen Strukturen. Diagnostisch wegweisend ist der immunhistologische Nachweis von Calcitonin, in den hereditären Fällen das Vorhandensein des mutierten RET-Protoonkogens am Chromosom 10q11-2.

Sporadische Tumoren entwickeln sich einseitig, hereditäre bilateral. Die Tumoren wachsen langsam, aber progredient. Zum Zeitpunkt der Erkennung liegen häufig schon Metastasen in den regionalen Lymphknoten vor. Fernmetastasen in Lunge, Leber und Knochen treten erst im Spätstadium auf.

Anaplastische Karzinome

Vorkommen. Häufigkeitsanteil 7%. Befallen werden hauptsächliche alte Patienten. Der Häufigkeitsgipfel liegt im 7. Dezennium. Frauen erkranken bevorzugt.

Pathologie. Die anaplastischen Riesen- und Spindelzellkarzinome zählen zu den aggressivsten und bösartigsten Neoplasien des Menschen. Nicht selten gehen anaplastische Karzinome durch finale Entdifferenzierung aus papillären und follikulären Karzinomen hervor. Die derben bis harten Tumoren wachsen schnell und greifen auf Larynx und Trachea über, so dass es bald zu Obstruktion der Atemwege bzw. zur Stimmbandlähmung kommt. Die Entartung vorbestehender papillärer oder follikulärer Karzinome manifestiert sich in plötzlicher generalisierter Metastasierung und Größenzunahme der Geschwulst.

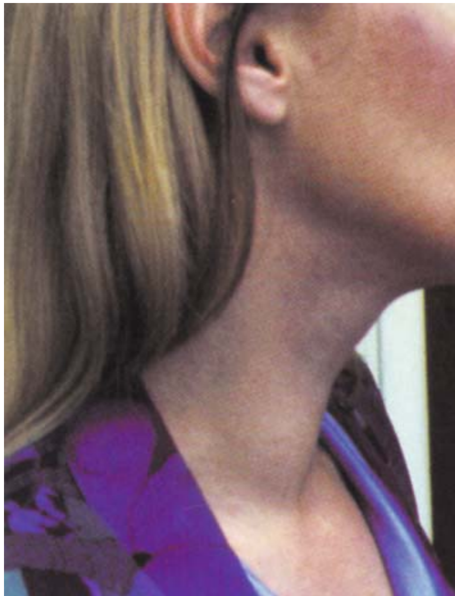


Abb. 6.30. Patientin mit rechtsseitigem solitären Strumaknoten bei Schilddrüsenkarzinom (aus Nawroth u. Ziegler: Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel. Springer, Berlin 2001)

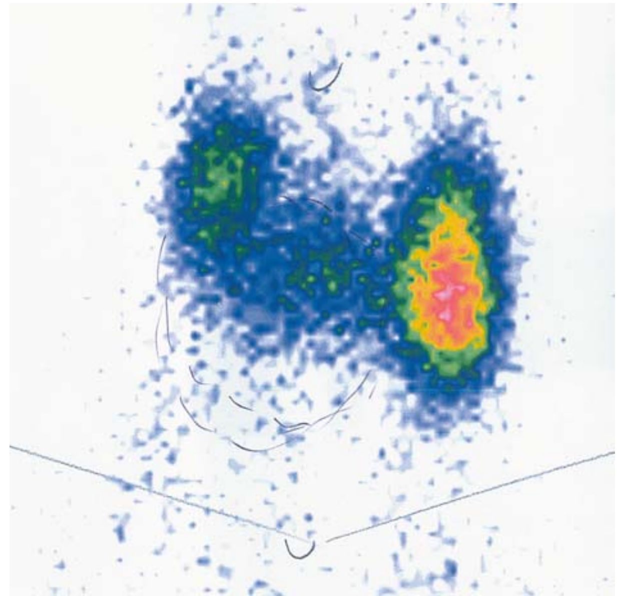


Abb. 6.31. Szintigramm bei papillärem Schilddrüsenkarzinom, dem der kalte Knoten an der Basis des rechten Lappens zuzuordnen ist (Sammlung Dr. O. Lindner, Bad Oeynhausen)

Diagnostik. Der Ausgangsbefund der Karzinomdiagnostik ist gewöhnlich ein tastbarer solitärer Schilddrüsenknoten (Abb. 6.30). Die meisten Knoten sind gutartige hyperplastische oder kolloide Knoten, seltener benigne Adenome. Nur in 5–10% der Fälle liegt ein Karzinom vor.

Anamnese: Karzinomverdacht besteht bei einem Lebensalter unter 20 und über 70 Jahren, männlichem Geschlecht, vorausgegangener Strahlenexposition, familiären Erkrankungsfällen an Schilddrüsenkarzinom oder MEN und kürzlich aufgetretenen Beschwerden beim Sprechen, Atmen oder Schlucken. Gegen ein Karzinom sprechen familiäres Vorkommen von Hashimoto-Thyreoiditis und Knotenstrumen, Zeichen der Über- oder Unterfunktion der Schilddrüse und eine über Nacht aufgetretene schmerzhafte Anschwellung, bei der es sich in der Regel um die Einblutung in einen zystischen Knoten oder eine lokale Thyreoiditis handelt.

Lokalbefund: Dringend tumorverdächtig sind Strumaknoten mit regionaler Halslymphknotenschwellung. Letztere kann auch der Hinweis auf ein nicht tastbares Schilddrüsenkarzinom sein. Tumorverdacht besteht ferner bei festen (gefäßarmen) bis derben Knoten, fehlender Schluckverschieblichkeit, Stimmbandlähmung und Trachealobstruktion. Follikuläre Karzinome können eine weiche Konsistenz haben.

Schilddrüsenszintigraphie: Karzinomknoten sind in der Regel kalt, d.h. sie zeigen keine oder eine geringe Tc-Speicherung (Abb. 6.31). Das gleiche gilt aber auch für die meisten gutartigen Knoten (Kolloidknoten, Zysten, Adenome, degenerative Knoten, Thyreoiditis). Um abgrenzbar zu sein, müssen die Knoten einen Durchmesser von 1 cm haben. Ein normales Szintigrammm schließt deshalb ein Karzinom nicht aus. Autonome Knoten sind stets gutartig. Bei gesichertem Karzinom sind mit dem ^{131}Jod-Scan Fermetastasen nachzuweisen bzw. auszuschließen (Abb. 6.32).

Sonographie: Sie erlaubt die bei der Betastung unsichere Unterscheidung von Solitärknoten und multinodulären Strumen (Abb. 6.33). Letztere sind gewöhnlich benigne. Suspekt erscheinen echoarme unregelmäßig begrenzte Knoten ohne Halo mit Kalkablagerungen. Zysten enthalten sie wesentlich seltener als gutartige Knoten.

^{131}J-Ganzkörperszintigraphie: Dient dem Nachweis von Lokal- und Fernmetastasen jodspeichernder Karzinome. Wegen der verminderten Jodidaufnahme der Tumorzellen sind höhere ^{131}J-Dosen als bei der Schilddrüsenszintigraphie erforderlich. Zu hohe Dosen setzen die Jodaufnahme des Tumors jedoch weiter herab und erschweren die spätere Einbringung einer ausreichenden therapeutischen ^{131}J-Dosis in das Tumorgewebe.

Laboruntersuchungen:
- **Funktionsparameter:** Bei Karzinomen ist das TSH meistens normal. Supprimierte Werte sprechen für ein toxisches Adenom, erniedrigte für eine Hypothyreose und für eine Hashimoto-Thyreoiditis, wenn Anti-TPO- und Anti-Tg-Antikörper nachzuweisen sind.
- **Tumormarker:** Erhöhtes Tg im Serum kann auf ein follikuläres Karzinomen hinweisen, ist aber nicht spezifisch. Bei me-

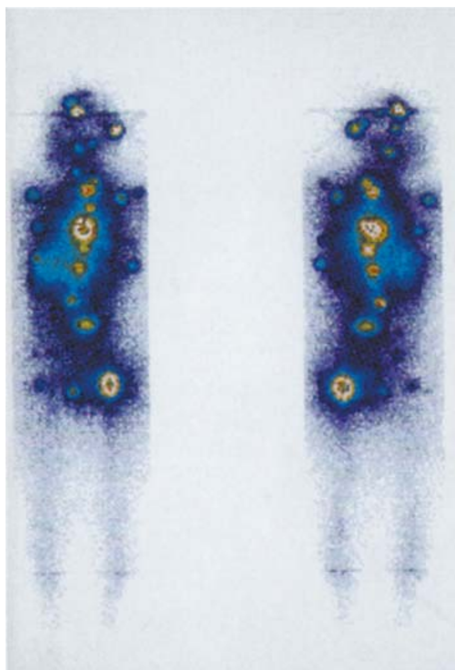


Abb. 6.32. Darstellung von Fernmetastasen im ^{131}Jod-Scan bei Schilddrüsenkarzinom (aus Nawroth u. Ziegler: Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel. Springer, Berlin 2001)



Abb. 6.33. Sonographischer Befund bei Schilddrüsenkarzinom mit echoarmen Knoten auf dem Längsschnitt durch den rechten Schilddrüsenlappen (aus Nawroth u. Ziegler: Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel. Springer, Berlin 2001)

dullären Karzinomen ist der Calcitoninspiegel regelmäßig erhöht, aber nur in Verbindung mit dem bioptischen Befund verwertbar, da falsch positive Werte vorkommen. Fast alle Patienten mit familiärem medullären Karzinom weisen Mutationen am RET-Protoonkogen auf. Wenn diese Mutation vorliegt, sind auch die Familienmitglieder zu untersuchen. Bei positivem Resultat ist eine prophylaktische Strumektomie angezeigt.

- **Feinnadelbiopsie:** Sie liefert in den meisten Fällen die definitive Diagnose als Basis für therapeutische Entscheidungen. Die Indikation zur Biopsie besteht bei allen suspekten kalten Knoten. Ein verwertbares Ergebnis setzt ausreichende Materialgewinnung voraus. Bei zweifelhaften Befunden ist eine Rebiopsie unter sonographischer Kontrolle indiziert. In unklaren Fällen kann eine Punktion mit großer Nadel notwendig werden. In Zweifelsfällen kommt eine offene Biopsie bzw. die intraoperative Gefrierschnittkontrolle in Betracht.

Staging nach der TNM-Klassifikation: Siehe Tab. 6.6.

Therapie.

Papilläre und follikuläre Karzinome

Thyreoidektomie: Erster Behandlungsschritt ist die totale oder fast totale Resektion der Schilddrüse. Ausnahme: Bei kleinen solitären papillären Karzinomen (bis 1 cm) genügt eine Teilresektion (Lobektomie plus Isthmusektomie). Nachgewiesene Lymphknotenmetastasen werden mit modifizierter Neck Dissection entfernt. Neben der radikalen Beseitigung des Primärtumors werden optimale Voraussetzungen für die postoperative Radiojodtherapie und die Rezidiverfassung mittels Tg-Bestimmung erreicht. Schilddrüsenreste würden appliziertes Radiojod bevorzugt speichern und dadurch die Dosis für den Tumor reduzieren. Sie würden außerdem weiter Tg sezernieren und so die Tg-Bestimmung zum Nachweis von Rezidiven unmöglich machen.

^{131}J-Therapie: Indiziert bei unvollständiger Tumorentfernung, Patienten mit hohem Rezidivrisiko (TNM-Stage T2/3 und bei Kindern unter 16 Jahren. **Kontrolle mit postoperativem Ganzkörper-Radiojodtest** 5 Wochen nach der Operation. Um das TSH ansteigen zu lassen, das die Jodaufnahme des Tumorgewebes stei-

Tabelle 6.6. Staging der Schilddrüsenkarzinome (TNM-Klassifikation)

T1	Tumor ≤1 cm
T2	Tumor 1–4 cm, auf die Schilddrüse begrenzt
T3	Tumor >4 cm, auf die Schilddrüse begrenzt
T4	Tumor jeder Größe, auf die Umgebung übergreifend
N1	regionale Lymphknotenmetastasen
M1	nachweisbare Fernmetastasen

gert, wird in den ersten 3 Wochen nur mit T_3 substituiert, in den letzten 2 Wochen wird das T_3 abgesetzt.

Radioablation: Erfolgt nach totaler oder fast totaler Thyreoidektomie mit einer Dosis von 100 mCi. In Fällen von Radiojodaufnahme außerhalb der Schilddrüse mit einer Dosis von 150 mCi. Die Patienten bleiben isoliert bis die Dosimetermessungen 30 mCi unterschreiten. **Kontrolle nach 6 Monaten** mit ^{131}J-Tracerdosis von 2–5 mCi. Das Ganzkörperszintigramm wird im Anschluss an die Therapie wiederholt, weil die hohe therapeutische Dosis evtl. schlecht speichernde Metastasen aufdeckt. Falls noch Speicherung nachgewiesen wird, Wiederholung der Therapie. Maximale Einzeldosen von 200 mCi sind möglich.

TSH-Suppression: Wird in allen, auch den nicht mit Radiojod behandelten Fällen eingesetzt, da TSH ein Wachstumsfaktor für die Karzinomzellen ist. Man gibt Dosen (etwa 200 µg) von L-Thyroxin bis das TSH unter 0,1 µIU/l sinkt. **Verlaufskontrollen:** In regelmäßigen Abständen von einigen Monaten Palpation und Sonographie des Schilddrüsenbetts und Kontrolle des Serum-Tg. In jährlichen Abständen Wiederholung der ^{131}J-Ganzkörperszintigraphie.

Externe Radiotherapie: Bei nicht komplett resezierbaren und schlecht speichernden Karzinomen.

Anaplastische Karzinome

Totale Resektion. Bei unvollständiger Entfernung externe Radiotherapie, manchmal mit Chemotherapie kombiniert. TSH-Suppression.

Medulläre Karzinome

Totale Thyreoidektomie und Neck Dissection befallener Halslymphknoten. Nach inkompletter Resektion (Calcitoninanstieg im Serum) externe Radiotherapie. L-Thyroxinsubstitution bis zu normalen TSH-Werten, da eine TSH-Suppression nichts bringt.

Prognose.

Papilläre Karzinome: Nur etwa 15% der Patienten erleiden ein Rezidiv und weniger als 5% sterben an der Erkrankung. Die durchschnittliche 10-Jahresüberlebensrate wird mit 80–95% angegeben.

Follikuläre Karzinome: Die 10-Jahresüberlebensraten betragen durchschnittlich 62–91%. Ein erhöhtes Mortalitätsrisiko besteht bei einem Alter >50 Jahre, einem Primärtumor >4 cm und Fernmetastasen.

Anaplastische Karzinomen: Mittlere Überlebensdauer nach der Diagnose 6 Monate, 5-Jahresüberlebensrate durchschnittlich 7%.

Medulläre Karzinome: Im Stadium I (T1, N0, M0) werden fast alle Patienten geheilt. Im Stadium II (T2–4, N0, M0) überleben nach 10 Jahren etwa 95%, in den Stadien III (alle T, N1, M0) und IV (alle T, alle N, M1) nur 40–50%.

6.3 Krankheiten der Nebennierenrinde

6.3.1 Hormone der Nebennierenrinde und ihre Funktionen

Hormone der Nebennierenrinde

Glukokortikoide

Cortisol (Hydrocortison): Stärkstes der genuinen Glukokortikoide, auf das 95% der gesamten Glukokortikoidwirkung entfallen. **Sekretionsrate:** 8–25 mg/24 Std. Maximale Sekretion in den frühen Morgenstunden, minimale am späten Nachmittag und frühen Abend. Dieser ZNS-gesteuerter Tagesrhythmus kann durch akuten psychischen und physischen Stress verändert und durch verschiedene Krankheiten (Morbus Cushing, Leberkrankheiten, Herzinsuffizienz mit Stauungsleber, endogene Depressionen, Hirnerkrankungen mit Bewusstseinsstörungen) aufgehoben werden. Transport im Plasma zu 90% mit dem Kortikoid-bindenden Globulin (CBG). Nur freies Cortisol ist biologisch wirksam und nur seine Konzentration ist für die zentrale Regulation der Sekretionsrate maßgebend.

Corticosteron: Schwächer wirksam als Cortisol und an der gesamten Glukokortikoidwirkung nur zu 5% beteiligt. Hat zusätzlich eine signifikante mineralokortikoide Wirkung. **Sekretionsrate:** 1–4 mg/24 Std. mit einer Tagesrhythmik wie Cortisol. Im Plasma an CBG und Albumin gebunden.

Mineralokortikoide

Aldosteron: Das stärkste und dominierende Mineralokortikoid mit einem Anteil von 95% an der physiologischen Mineralokortikoidwirkung. **Sekretionsrate:** 0,15 mg/24 Std. Die spontane Sekretion ist zwischen Mitternacht und 8:30 Uhr am höchsten, zwischen 16:30 und 23:30 Uhr am niedrigsten. Transport im Plasma zu 60% mit geringer Affinität an CBG und Albumin gebunden. Nur in freier Form biologisch aktiv.

Desoxycorticosteron: Reines, jedoch schwächeres Mineralokortikoid als Aldosteron, mit 5% an der gesamten Mineralokortikoidwirkung beteiligt. **Sekretionsrate:** 0,6 mg/24 Std. Im Plasma zu 97% an Albumin (60%) und CBG (37%) gebunden.

Androgene

Dehydroepiandrosteron (DHEA) und sein Sulfat (DHEA-S): Beide sind schwache, zusammen jedoch die mengenmäßig dominierenden Androgene der Nebennierenrinde. Sie können im peripheren Gewebe in Testosteron und Östrogene umgewandelt werden und auf diesem Weg Wirkung erlangen. **Sekretionsraten:** DHEA: 0,4–0,7 mg/24 Std., DHEA-S: 6–8 mg/24 Std. Im Plasma weitgehend an Albumin gebunden.

Androstendion: Ebenfalls ein schwaches Androgen, das erst durch die periphere Umwandlung in Testosteron und Dihydrotestosteron (DHT) virilisierend wirkt. Es kann auch in Östrogene übergehen. **Sekretionsrate:** 2,2–2,5 mg/24 Std. Im Plasma weitgehend an Albumin gebunden.

Testosteron: Starkes Androgen, das aber nur in kleiner Menge sezerniert wird. Im Zielgewebe Umwandlung in DHT. **Sekretionsrate:** 0,23 mg/24 Std. (gemessen bei Frauen). Im Plasma zu 98% an Albumin und ein spezifisches Protein (TeBG) gebunden.

Schema der Biosynthese der Nebennierenrindenhormone

Die Hauptwege der Biosynthese sind mit den beteiligten Enzymen in ◻ Abb. 6.34 schematisch dargestellt. Freies Cholesterin ist das Ausgangssubstrat für alle Nebennierenrindensteroide. Es wird überwiegend durch Aufnahme von LDL aus dem Plasma, zu kleineren Anteilen durch Spaltung intrazellulär gespeicherter Cholesterinester und durch Neusynthese aus Acetyl-CoA bereitgestellt. Der die Syntheserate limitierende Schritt der Steroidhormonbildung ist die in den Mitochondrien stattfindende Abspaltung der Seitenkette des Cholesterins und die Einführung einer Ketogruppe am C-Atom 20. Katalysiert wird die Reaktion durch das Cytochrom $P450_{scc}$ (side chain-cleavage complex). Das entstehende Pregnenolon ist die Muttersubstanz der verschiedenen Rindensteroide. An den Umwandlungsreaktionen sind mehrere Varianten des Cytochrom P450 und zwei Dehydrogenasen beteiligt.

Topographie und Steuerung der Hormonbildung in der Nebennierenrinde

Die Nebenniere ist in 2 Schichten von unterschiedlicher Funktion und Regulation gegliedert:

- **Äußere Schicht (Zona glomerulosa):** Ort der Aldosteronsynthese. Daneben werden geringe Mengen Desoxycorticosteron gebildet. Hier fehlt das 17-Hydroxylase-System, so dass weder Cortisol noch Androgene entstehen können. Gesteuert wird die Zona glomerulosa durch Angiotensin II. ACTH wirkt nur permissiv, indem es eine Atrophie der Zona glomerulosa verhindert.
- **Innere Schicht (Zona fasciculata und Zona reticularis):** Die Zona reticularis bildet die innere Begrenzung der Rinde. Die Zona fasciculata, auf die 75% des Rindengewebes entfallen, nimmt die mittlere Region ein. Beide Zonen gehören funktionell zusammen. In der Zona fasciculata dominiert die Synthese des Cortisols, in der Zona reticularis die der Androgene. Beide Zonen bilden kein Aldosteron, aber die Hauptmenge des Desoxycorticosterons. Die Sekretionsraten in der gesamten inneren Schicht werden durch ACTH gesteuert (▶ Kap. 6.1).

Regulation der Glukokortikoidsekretion

Die Cortisolsekretion wird über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse gesteuert. Der Hypothalamus stimuliert mit dem Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) im Hypophysenvorderlappen die Sekretion von ACTH, das aus dem Vorläuferprotein Pro-Opiomelanocortin freigesetzt wird und das direkte Stimulans der Cortisolsekretion ist. Zugleich hat ACTH regenerative Funktion, erkennbar daran, dass ACTH-Überschuss zur Hypertrophie und ACTH-Mangel zur Atrophie der Nebennierenrinde führt. CRH- und ACTH-Sekretion unterliegen einer Feedback-Hemmung durch die Cortisolsekretion des Plasmas (▶ Kap. 6.1.2). Sie sind deshalb bei primärer NNR-Insuffizienz gesteigert und während einer Behandlung mit Glukokortikoiden supprimiert.

Regulation der Aldosteronsekretion

Extrazelluläre K^+-Konzentration

Am empfindlichsten reagieren die Zellen der Zona glomerulosa auf einen Anstieg des Plasmakaliums, der eine starke Sekretionssteigerung auslöst. Hypokaliämien bewirken eine weitgehende Drosselung der Aldosteronsekretion. Das Aldosteron trägt also wesentlich zur Stabilisierung des Kaliumhaushalts bei.

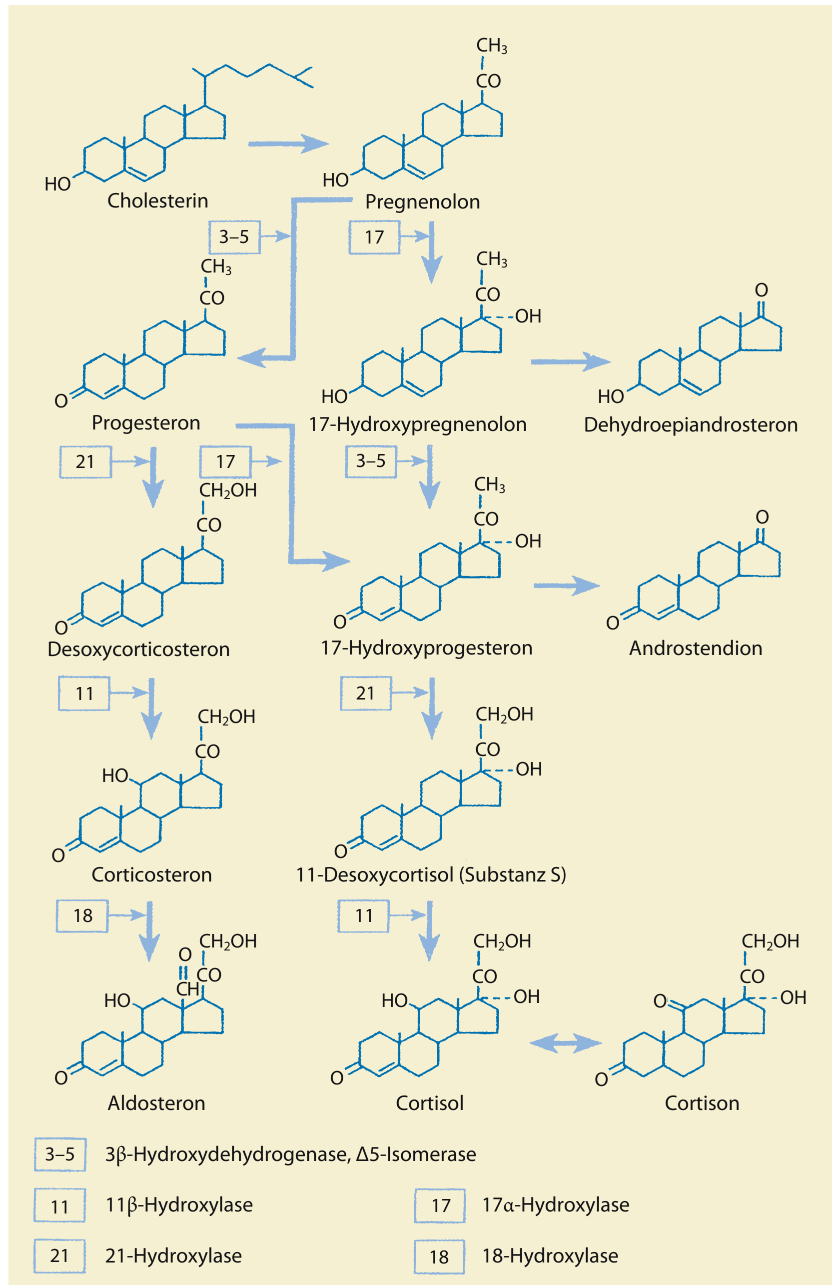
Renin-Angiotensin-System

Angiotensin II ist ein starkes Stimulans der Aldosteronsekretion. Bei Blutdruckabfall oder Volumenmangel wird es durch Reninaktivierung verstärkt freigesetzt und hat 3 Wirkungen:

- durch Vasokonstriktion einen Druckanstieg
- eine Drosselung der renalen Wasser- und Salzausscheidung
- eine Steigerung der Aldosteronsekretion, die eine verstärkte Na^+-Rückresorption im distalen Tubulus zur Folge hat.

6

Abb. 6.34. Hormonsynthese in der Nebennierenrinde



Die beiden letztgenannten Effekte lassen die extrazelluläre Flüssigkeit, das Blutvolumen und damit den Blutdruck steigen.

Natriuretische Peptide aus dem Herzen (ANP und BNP)

Sie steigern die Natriurese durch Erweiterung des Vas afferens und hemmen zugleich die Aldosteronsekretion der Nebennierenrinde (▶ Kap. 1.1.3).

Regulation der Androgensekretion

Synthese und Sekretion der adrenalen Androgene werden vom ACTH reguliert. Die Plasmakonzentrationen der Androgene bewegen sich synchron mit denen des Cortisol, ausgenommen die des DHEA-S, das langsamer metabolisiert wird. Die Androgensekretion wird supprimiert, wenn hochdosierte Glukokortikoide die ACTH-Sekretion blockieren. Umgekehrt nimmt sie bei endo-

gener Steigerung der ACTH-Sekretion zu, was beim adrenogenitalen Syndrom der Fall ist (▶ Kap. 6.3.9). Androgene üben auf die ACTH-Sekretion keine Feedback-Hemmung aus. Die Relation Androgene/Cortisol im Plasma unterliegt Schwankungen durch zusätzliche Einflüsse auf die Androgensekretion (Östrogene, Prolaktin, gesondertes hypophysäres Peptid?).

Zelluläre Mechanismen der Hormonwirkung

Die adrenokortikalen Steroide greifen in erster Linie am Genom der Zielzellen an. Zunächst diffundieren die lipophilen Hormone in das Zytosol. Dort werden sie von spezifischen Rezeptorproteinen gebunden. Cortisol reagiert mit dem Glukokortikoidrezeptor (GR), Aldosteron mit dem Mineralokortikoidrezeptor (MR). Eine geringe Affinität hat Cortisol auch zum Mineralokortikoidrezeptor, womit sich seine mineralokortikoiden Nebenwirkungen erklären. Der Glukokortikoidrezeptor (GR) wird durch die Ligandenbindung aktiviert und von seinen Begleitproteinen (Hitzeschockproteine 70 und 90) abgekoppelt. Diese haben zu seiner Stabilisierung gedient. Die aktivierten Glukokortikoidrezeptoren werden in den Zellkern transportiert, wo sie sich als Homodimere mit spezifischen DNA-Sequenzen der Promotorregion kortikoid-responsiver Gene verbinden, den sog. glukokortikoid-responsiven Elementen (GRE).

In den letzten Jahren wurde gezeigt, dass die Gentranskription von den Histonen des Zellkerns abhängig ist. Sie bestimmen, welche Gene transkriptionell aktiviert und welche supprimiert werden. Die Histone bilden zusammen mit der DNA das Chromatin der Zellkerne, das sich aus Nukleosomen zusammensetzt. Nukleosome sind Partikel aus 146 Basenpaaren von DNA, die zweimal um einen oktameren Proteinkomplex aus Histonproteinen (je 2 Molekülen H2A, H2B, H3 und H4) gewickelt sind. Zur Gentranskription müssen die DNA-Stränge aus den Windungen gelöst werden, da sich das Enzym RNA-Polymerase sonst nicht mit ihnen verbinden kann. Das Entrollen geschieht durch eine Acetylierung der Histonproteine (an Lysinresten), die danach aus der geschlossenen in eine offene Form übergehen. Das verantwortliche Enzym, die Histon-Acetyltransferase (HAT), ist in einem Koaktivatorkomplex enthalten, der sich im Fall des Cortisols über einen dimeren Glukokortikoidrezeptor mit dem glukokortikoidresponsiven DNA-Element verbindet. Die HAT setzt durch Acetylierung des zugehörigen Histonproteins die Expression antiinflammatorischer Gene in Gang.

Eine Genexpression kann durch Einwirkung von Histon-Deacetylasen (HDAC) aufgehoben werden. Eine besondere Eigenschaft der durch Ligandenbindung aktivierten Glukokortikoidrezeptoren besteht darin, Histon-Deacetylasen an transkriptionale Komplexe zu binden, worauf es zur Histon-Deacetylierung und zur Inaktivierung der betreffenden Gene kommt. Erwiesen ist, dass Glukokortikoide hauptsächlich auf diesem Wege ihre breit gefächerte antiinflammatorische Wirkung entfalten. Sie erreichen es durch Abschaltung der Gene für Zytokine, Chemokine, Adhäsionsmoleküle, inflammatorische Enzyme, inflammatorische Rezeptoren und inflammatorische Proteine ohne an deren Genen direkt anzugreifen (▶ unten).

Im Gegensatz zu den diversen Aktionen der Glukokortikoide, haben die Mineralokortikoide begrenzte Angriffsstellen. Hauptsächlich stimulieren sie den epithelialen Na^+-Transport in den Epithelzellen des distalen Nephrons, des distalen Kolons und der Speicheldrüsen. Das geschieht durch Aktivierung der Gene für den apikalen Natriumkanal (mit den Untereinheiten α, β und γ) und der basolateralen Na^+/K^+-Adenosinphosphatase (mit den Untereinheiten α1 und β1). Zuvor wird an diese Gene der Mineralokortikoidrezeptor-Aldosteron-Komplex gebunden.

Funktionen der Glukokortikoide

Intermediärstoffwechsel

Kohlenhydrate: Nach der Nahrungsaufnahme stimulieren die Glukokortikoide die Glykogenbildung in der Leber. Zwischen den Mahlzeiten und im Hungerzustand haben sie die Funktion der Glukoneogenese aus Aminosäuren, die sie durch Proteolyse von Muskelproteinen bereitstellen. Zur Stabilisierung des Blutzuckers hemmen sie die Glukoseaufnahme in periphere Gewebe, ein Spareffekt zugunsten der Glukoseversorgung des Gehirns. Dieser Insulinantagonismus wirkt bei Glukokortikoidexzess diabetogen.

Lipide: Glukokortikoide stimulieren die Differenzierung der Fettzellen und aktivieren die Transkription der Lipoproteinlipase und des Leptins. Im Hungerzustand wird die Lipolyse stimuliert. Glukokortikoidexzess lässt VLDL und LDL im Plasma steigen und HDL sinken. Außerdem kommt es zur viszeralen Fettansammlung, die wahrscheinlich auf einer gesteigerten Expression des Glukokortikoidrezeptors an diesen Stellen beruht.

Proteine: Glukokortikoide begünstigen die Protein- und Enzymsynthese in der Leber. In vielen peripheren Geweben wird die Proteinsynthese gehemmt und die Proteolyse gesteigert (kataboler Effekt). Ausgenommen sind das Gehirn und der Herzmuskel.

Haut, Muskulatur und Bindegewebe

In der Haut und im Bindegewebe werden DNA-Synthese und Mitose gehemmt. In der Muskulatur kommt es zur Atrophie. Ausgeprägt sind diese Effekte bei Glukokortikoidexzess.

Knochen- und Calciumstoffwechsel

Die Funktion der Osteoblasten wird gehemmt, was zur Osteopenie führen kann. Glukokortikoide induzieren eine negative Calciumbilanz indem sie die intestinale Calciumresorption hemmen und die renale Calciumausscheidung steigern.

Blutdruckkontrolle, Wasser- und Salzhaushalt

Der Blutdruck wird durch Empfindlichkeitssteigerung der glatten Gefäßmuskelzellen für Katecholamine und Angiotensin II erhöht. Die Synthese des Angiotensinogens nimmt zu. Aufgrund

einer Kreuzreaktion mit Mineralokortikoidrezeptoren im distalen Tubulus wird die Natrium- und Wasserrückresorption gesteigert. Damit ist über einen Anstieg des Blutvolumens eine Erhöhung des Blutdrucks verbunden.

Geformte Blutelemente

Rotes Blutbild: Steigerung der Erythrozytenzahl und der Hämoglobinkonzentration. Deshalb entsteht bei Glukokortikoidmangel eine normochrome Anämie.

Weißes Blutbild: Glukokortikoide vermindern die Zahl der zirkulierenden Lymphozyten, Monozyten, Eosinophilen und Basophilen, während sie die Zahl der Granulozyten steigern. Cortisolinduzierte Lymphopenie, Monozytopenie und Eosinopenie sind aber nicht durch eine Zellzerstörung, sondern die Umverteilung in den extravaskulären Raum bzw. in die lymphatischen Organe bedingt. Die Granulozytose kommt durch eine Mobilisierung des marginalen Granulozytenpools in den Blutgefäße und durch gesteigerte Ausschwemmung aus dem Knochenmark zustande.

Entzündungshemmende und immunsuppressive Effekte

Die Eindämmung entzündlicher und immunologischer Prozesse auf ein nützliches bzw. tolerables Maß ist eine wichtige physiologische Funktion der Glukokortikoide, deren Sekretionsrate bei traumatischem, infektiösem und immunologischem Stress um ein Mehrfaches zunimmt. Nicht selten schädigt der reaktive Entzündungsprozess den Körper stärker als die auslösende Noxe. Aus diesem Grund wird die entzündungshemmende und immunsuppressive Wirkung der Glukokortikoide in großem Umfang therapeutisch genutzt. Die Eingriffe der Glukokortikoide in entzündliche und immunologische Reaktionen sind vielfältig und komplex. Sie erfolgen auf molekularer Ebene einerseits durch Aktivierung der Gene für antiinflammatorische Proteine und andererseits durch Suppression der Gene für proinflammatorische Proteine (► oben). In ◘ Tab. 6.7 sind die Substanzen aufgeführt, deren Produktion die Glukokortikoide steigern und solche, deren Bildung sie hemmen.

Magen-Darm-Trakt

Magensekretion: Die Säure- und Pepsinogensekretion ist bei Glukokortikoidmangel herabgesetzt, unter hochdosierter Glukokortikoidtherapie etwas gesteigert. Dadurch wird das Ulkusrisiko erhöht.

Natriumrückresorption aus dem Darmlumen: Durch Gluko- und Mineralokortikoide stimuliert, ist sie bei Nebenniereninsuffizienz herabgesetzt. Es kann zu Diarrhöen kommen.

Endokrine Organe

Schilddrüse: Glukokortikoide drosseln die TSH-Freisetzung durch TRH und die periphere Konversion von T_4 in T_3.

Gonaden: Gehemmt wird die pulsatile Sekretion des Gonadotropin-Releasinghormons und dadurch die Sekretion von LH und FSH. Folglich werden Testosteronbildung und Ovulation durch einen Glukokortikoidexzess supprimiert.

◘ **Tabelle 6.7.** Antiinflammatorische Effekte der Glukokortikoide auf die Gentranskription

Wirkung	Substanzen	
Gesteigerte Transkription (Transaktivierung) antiinflammatorischer Proteine	Annexin-1 (Phospholipase A_2-Inhibitor) β_2-adrenerge Rezeptoren Inhibitor der sekretorischen Leukoprotease Klarzellen-Protein (CC10, Phospholipase A_2-Inhibitor) IL-1-Rezeptor-Antagonist IL-1R2 (Lockrezeptor) IκB-α (Inhibitor von NF-κB) GILZ (glucocorticoid-induced leucin zipper protein) MKP-1 (Inhibitor der Mitogen-aktivierten Proteinkinase) IL-10 (indirekt)	
Herabgesetzte Transkription (Transrepression) proinflammatorischer Proteine	Zytokine	IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-11, IL-12, IL-13, IL-16, IL-17,IL-18, TNF-α, GM-CSF und SCF
	Chemokine	IL-8 (exprimiert und sezerniert von normalen aktivierten T-Zellen), macrophage inflammatory protein-1a, monocyte chemoattractant protein-(MPC-)1, MCP-3, MCP-4 und Eotaxine
	inflammatorische Enzyme	inducible nitric oxide synthase, inducible cyclooxygenase und zytoplasmatische Phospholipase A_2
	inflammatorische Rezeptoren	Tachikinin-Neurokinin $(NK)_1$-Rezeptoren, NK_2-Rezeptoren und Bradykinin B_2-Rezeptoren
	Peptide	Endothelin 1

Zentralnervensystem und Psyche

Der Einfluss der Glukokortikoide wird beim Überschuss der Hormone deutlich.

Appetitregulation: Zu den Kardinalsymptomen der Nebenniereninsuffizienz gehört eine Anorexie mit deutlichem Rückgang des Körpergewichtes, die sich nach Substitution der Glukokortikoide schnell zurückbildet. Umgekehrt steigern Glukokortikoidüberschüsse den Appetit. Übelkeit und Erbrechen in der Addison-Krise sind primär durch den Natrium- und Volumenmangel bedingt.

Einfluss auf Verhalten, Stimmung und neurale Aktivität: Patienten mit Morbus Addison tendieren zu Apathie, depressiver Stimmung, Absonderung und negativistischer Einstellung. Sie zeigen ferner eine gesteigerte Empfindlichkeit gegen sensorische Reize. Diese Störungen können durch Glukokortikoide behoben werden, deren direkter Einfluss auf das Gehirn durch den Nachweis von Glukokortikoidrezeptoren in den Nervenzellen gesichert ist. Endogener und exogener Hyperkortizismus führen zu Euphorie, Antriebssteigerung, Unruhe und Schlaflosigkeit, bis hin zu Angstzuständen und agitierten Depressionen, die mit Suizidgefahr verbunden sind.

Nebenwirkungen

Bei endogenem oder exogenem Überschluss hemmen Glukokortikoide die Bildung von Proopiomelanocortin, Corticotropin-Releasiungfaktor-1, Osteocalcin und Keratin. Dabei greifen sie an den Promotorregionen der Gene an, die für diese Proteine kodieren und zwar an den sog. negativen glukokortikoid-responsiven Elementen (negativen GRE). Die molekularen Mechanismen der nachteiligen Effekte sind noch nicht genau bekannt.

Funktionen der Androgene

Beim Mann: Zur Testosteronkonzentration im Plasma trägt die Nebennierenrinde nur 5% bei, so dass ein Ausfall der adrenalen Androgene nicht ins Gewicht fällt. Bei der Cushing-Krankheit sinkt die Testosteronproduktion des Hodens unter der hohen Cortisolkonzentration des Plasmas stark ab. Die unter ACTH-Einfluss gesteigerte Androgenproduktion der Nebennierenrinde reicht aber nicht aus, um das Defizit zu decken. Bei der kongenitalen adrenalen Hyperplasie (21-Hydroxylase-Mangel) kommt es in früher Kindheit zur Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale bei kleinen Testes.

Vom niedrigen Östrogenspiegel des Plasmas beim Mann stammt etwa die Hälfte aus dem Androstendion der Nebennierenrinde, die minimale Östrogenmengen bildet.

Effekte bei der Frau: Von der androgenen Aktivität entfallen zwei Drittel auf die Androgene aus der Nebennierenrinde. Androgene stimulieren bei der Frau das Wachstum der Achsel- und Schamhaare und die Libido. Folglich kann es beim Morbus Addison zur Rückbildung der sekundären Behaarung kommen, während bei der Cushing-Krankheit eine Virilisierung resultiert. Noch ausgeprägter ist diese, schon pränatal einsetzend, beim adrenogenitalen Syndrom (▶ Kap. 6.3.9).

Funktionen der Mineralokortikoide

Ohne Nebennieren ist der Mensch nur durch massive Kochsalzinfusionen oder Mineralokortikoide am Leben zu erhalten. Die Mineralokortikoide sind demnach die lebensnotwendigsten unter den NNR-Hormonen. Ihr Ausfall hat einen starken Anstieg der K^+-Konzentration in der extrazellulären Flüssigkeit zur Folge, verbunden mit einem Absinken der Na^+- und Cl^--Konzentration und einer hochgradigen Reduzierung der gesamten extrazellulären Flüssigkeit einschließlich des Blutvolumens. Der Volumenverlust führt zur Abnahme der Förderleistung des Herzens und schließlich zum tödlichen Kreislaufschock. Die Aufgabe der Mineralokortikoide besteht also darin, den Bestand an extrazellulärer Flüssigkeit und deren normale Ionenzusammensetzung zu sichern. Hauptvertreter der Mineralokortikoide ist mit einem Wirkungsanteil von 95% das Aldosteron.

Renale Effekte des Aldosteron

Stimulation der Na^+-Rückresorption und der K^+-Sekretion im distalen Nephron: Die Na^+-Rückresorption steigert Aldosteron durch:
- Erhöhung der Na^+-Permeabilität der apikalen Membran
- Intensivierung der Energieproduktion und ATP-Bildung in den Epithelzellen und
- Aktivitätssteigerung der als Pumpe funktionierenden Na^+/K^+-ATPase. K^+ wird im Austausch gegen Na^+ in die Tubulusflüssigkeit ausgeschieden, zusätzlich aber wohl noch durch eine gesonderte Kaliumpumpe.

Die Na^+-Rückresorption bewirkt über eine Erhöhung der Plasmaosmolalität eine ADH-Ausschüttung aus der Neurohypophyse mit entsprechender Steigerung der Wasserrückresorption in den Sammelrohren. Es resultiert ein Anstieg der extrazellulären Flüssigkeit mit annähernd konstant bleibender Na^+-Konzentration des Plasmas. Bei maximaler Aldosteronsekretion kann die tägliche Natriumausscheidung auf wenige Milligramm zurückgehen, in Abwesenheit von Aldosteron dagegen 20 g erreichen, was einem Fünftel der gesamten Natriummenge im Körper entspricht.

Unabhängig von der Regulation der Na^+- und Wasserbilanz hat Aldosteron fundamentale Bedeutung für die Regulation des K^+-Haushalts (▶ Kap. 3).

Aldosteronexzess führt nur zu einer begrenzten Natrium- und Flüssigkeitsretention, weil ein mäßiger Blutdruckanstieg durch die Hypervolämie genügt, um die renale Wasser- und Salzausscheidung zu normalisieren (▶ Kap. 1). Die durch überschüssiges Aldosteron induzierte Hypokaliämie bleibt unkompensiert.

Stimulation der Protonenpumpe im distalen Tubulus: Die aktive Sekretion von H^+ ist für den Säure-Basen-Haushalt wichtig. Aldosteronexzess führt deshalb zur Alkalose, Aldosteronmangel entsprechend zur tubulären Azidose (▶ Kap. 3).

Extrarenale Effekte des Aldosteron

Schweißdrüsen und Speicheldrüsen: Beide Drüsen bilden ein Primärsekret mit hohem Na^+- und Cl^--Gehalt. Unter Aldosteroneinfluss wird davon in den Ausführungsgängen ein großer Teil rückresorbiert, während eine Sekretion von K^+ und HCO_3^- erfolgt. Aldosteron schützt also den Salzbestand des Körpers nach außen beim Schwitzen und bei Speichelverlusten.

Magen-Darm-Trakt: Im distalen Kolon steigert Aldosteron die Rückresorption von Na^+ und Cl^- und damit auch von Wasser. Daher kann Aldosteronmangel zu Diarrhöen führen.

Kardiovaskuläre Strukturen: Hohe Aldosteronkonzentrationen (primärer und sekundärer Aldosteronismus) führen zur vaskulären und myokardialen Fibrosierung.

6

6.3.2 Funktionsdiagnostik

Cortisol im Serum

Normalwerte: 7–9 h 6,2–19,4 µg/dl; 18 h 1/3 des morgendlichen Basalwertes.

NNR-Insuffizienz: Morgens <6,2 µg/dl.

- **Primäre Form:** Plasma-ACTH gleichzeitig erhöht.
- **Sekundäre Form:** Plasma-ACTH nicht erhöht (erniedrigt oder niedrig normal).

Hyperadrenalismus: Keine zirkadiane Rhythmik. Morgenwerte normal oder erhöht, Abendwerte erhöht, Mitternachtswert >7 µg/dl. Erhöhte Werte ohne zirkadiane Rhythmik auch bei schweren Allgemeinerkrankungen, Schmerzzuständen, Operationen und endogener Depression. Erhöhte Werte auch durch Ovulationshemmer (wegen erhöhtem CBG).

Freies Cortisol im Speichel

Mit dieser (allerdings laborabhängigen) Bestimmung lässt sich die zirkadiane Rhythmik des Cortisolspiegels auf einfache und für den Patienten angenehme Weise bestimmen. Der Speichel wird in Spezialröhrchen (Watteröllchen) aufgenommen. Ein 22-Uhr-Wert ≥3 µg/l zeigt einen Hyperkortizismus an.

Freies Cortisol im 24 Stunden-Harn

Für die Cortisolsekretionsrate repräsentativ, obwohl weniger als 1% des gebildeten Cortisols in freier Form in den Harn gelangt. Zeigt besonders empfindlich die Cortisolhypersekretion an, weil das ungebundene Hormon nach Absättigung des CBG stärker ansteigt als die Gesamtkonzentration.

Normalwerte: 80–120 µg/24 Std. Sie schließen einen Hyperkortizismus weitgehend aus, nicht einen Hypokortizismus.

Erniedrigte Werte: Bei NNR-Insuffizienz, aber auch bei Normalpersonen. Sicherung der Unterfunktion durch ACTH-Stimulation.

Erhöhte Werte: Bei Hyperkortizismus und bei stressbedingter Aktivitätssteigerung der Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse. Weitere Abklärung durch ACTH-Bestimmung und Suppressionstests.

Plasma-ACTH

Normalwerte: 9 Uhr 9–52 ng/l; Minimalwerte <23 ng/l zwischen 23 und 1 Uhr. Entsprechend dem zirkadianen Rhythmus der Cortisolsekretion.

Primäre NNR-Insuffizienz: Deutlich bis stark erhöhte Werte bei niedrigem Cortisol.

Sekundäre NNR-Insuffizienz: 9 Uhr <9 ng/l; gleichzeitig erniedrigte Cortisolkonzentration.

NNR-Überfunktion: Cushing-Krankheit 9 Uhr >52 ng/l nur in 50% der Fälle, 24 Uhr in allen Fällen >23 ng/l. Besonders hohe Werte bei ektopischer ACTH-Bildung. Supprimierte Werte bei NNR-Tumoren.

ACTH-Stimulationstest

Geprüft wird die Stimulierbarkeit der Cortisolsekretion durch zugeführtes ACTH-Analogon (Synacten®), das aus den ersten 24 Aminosäuren des ACTH besteht. Kontraindiziert bei manifestem Morbus Addison. Selten erforderlich, weil die Konstellation der Basalwerte von Cortisol und ACTH meistens die richtige Diagnose ermöglicht.

Kurztest (1 Stunde): Cortisolbestimmung im Serum. 0 und 30 Minuten nach i.v. Injektion von 0,25 mg Synacten.

- **Normalwerte:** Anstieg der basalen Cortisolkonzentration um >7 µg/dl bzw. auf >19 µg/dl.
- **Primäre NNR-Insuffizienz:** Kein oder ungenügender Anstieg der Cortisolsekretion bei herabgesetztem Basalwert.
- **Sekundäre NNR-Insuffizienz:** Unterschiedliche Anstiege bei niedrigem Basalwert.

Corticotropin-Releasing-Hormon-Test

Zur Sicherung der Diagnose einer **sekundären NNR-Insuffizienz;** auch zur Differentialdiagnose des **Cushing-Syndroms.** Vor Testbeginn 2 Stunden Ruhephase, dann Injektion von 100 µg CRH i.v. Bestimmung von ACTH und Cortisol nach 15, 30, 45 und 60 Minuten. Bei hypophysärer Insuffizienz besteht auch die Möglichkeit eines globalen Stimulationstests mit simultaner Applikation von CRH, GHRH, TRH und LHRH.

- **Hypophysärer ACTH-Mangel:** Fehlender Anstieg von ACTH und Cortisol bei niedrigen Basalwerten.
- **Hypothalamo-hypophysäres Cushing-Syndrom:** Exzessiver Anstieg von ACTH und Cortisol. ACTH-produzierende Hypophysenadenome sprechen auf CRH an, ektopische ACTH-sezernierende Tumoren in >90% der Fälle nicht.
- **Cushing-Syndrom durch primäres autonomes NNR-Adenom:** Kein Anstieg von Cortisol bei erhöhten Basalwerten, Anstieg von ACTH bei supprimierten Basalwerten.

Insulin-Hypoglykämie-Test

Die Insulin-induzierte Hypoglykämie ist ein starker unspezifischer Reiz für das Hypothalamus-Hypophysen-NNR-System durch den die Sekretion von ACTH und Wachstumshormon gleichzeitig stimuliert wird. Das ACTH sollte auf 180–450 ng/l, das Cortisol auf 18 μg/dl steigen. Der 30 Jahre alte Test kann weitgehend durch den weniger eingreifenden ACTH-Stimulationstest ersetzt werden.

Suppression der ACTH-Sekretion durch Dexamethason

Das Glukokortikoid Dexamethason hemmt (analog dem Cortisol) die ACTH-Sekretion der Hypophyse, erkennbar am Absinken des Plasmacortisols auf subnormale Werte. Normale Adenohypophysen sprechen auf kleine (1 mg), Hypophysenadenome erst auf hohe Dosen (8 mg) und Tumoren mit ektopischer ACTH-Bildung äußerst selten an. Die **Dexamethason-Dosis** wird beim **Über-Nacht-Test** um 23 Uhr p.o. gegeben, gefolgt von der Bestimmung des Plasmacortisols um 8 Uhr:

- **1 mg-Dexamethason-Test:** Suppression des Cortisols unter 5 5 μg/dl schließt einen ACTH-induzierten Hyperkortizismus aus. Bei Patienten mit Cushing-Krankheit liegen die Werte bei 10 μg/dl. Die Suppression kann aber auch bei regulierter Funktionssteigerung der Hypophyse (Depression, Angst, Alkoholismus, Niereninsuffizienz, Östrogentherapie u.a.) ausbleiben.
- **8 mg-Dexamethason-Test:** Suppression bei den meisten Hypophysenadenomen, keine Suppression bei ektopischer ACTH-Bildung und Glukokortikoid-sezernierenden Nebennierentumoren.

NNR-Androgene

Androgene im Serum:

- Normalwerte siehe Tab. 6.8.
- **Erhöhte Werte:** Cushing-Krankheit, adrenogenitales Syndrom, kongenitale NNR-Hyperplasie, virilisierende adrenale Adenome (sehr selten).
- **Erniedrigte Werte:** Primäre und sekundäre NNR-Insuffizienz.

Renin-Aldosteron-System

Aldosteron im Serum: Abhängig von der Natriumzufuhr (extrazelluläres Volumen) und der Körperhaltung (Nierenperfusion).

Tabelle 6.8. NNR-Androgene im Serum

Androgene	Normalwerte Männer	Normalwerte Frauen
Dehydroepiandrosteron (DHEA)	0,3–1,0 μg/dl	0,01–0,1 μg/dl
DHEA-Sulfat	920–1600 ng/ml	850–1410 ng/ml
Androstendion	0,35–3,15 ng/ml	prämenopausal: 0,7–3,5 ng/ml postmenopausal: 0,2–3,4 ng/ml

Basiswerte nach 4-tägiger hoher Salzzufuhr (7 g NaCl/Tag). Messung um 8 Uhr vor dem Aufstehen:

- **Gesunde:** 20–150 ng/l
- **erhöhte Werte:** Conn-Syndrom, renovaskuläre Hypertonie, Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom, Leberzirrhose mit Aszites
- **erniedrigte Werte:** Morbus Addison, Lakritzekonsum (Lakritze enthält Glycyrrhizin, ein Glykosid mit mineralokortikoider Wirkung).

Plasma-Renin-Aktivität: Als Aktivator des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems steuert das Renin im Plasma die Aldosteronsekretion. Die Plasma-Renin-Aktivität ist deshalb unter physiologischen Bedingungen ein Maß für die Aldosteronsekretionsrate. Sie wird ermittelt durch Bestimmung der im inkubierten Plasma gebildeten Angiotensin-I-Menge (ng/ml/h). Die Plasma-Renin-Aktivität ist von zahlreichen Faktoren, vor allem vom Kochsalzkonsum und von der Körperlage abhängig (Tab. 6.9).

Zusammenhang zwischen der **Plasma-Renin-Aktivität und Aldosteron und differenzialdiagnostische Hinweise siehe** Tab. 6.10.

6.3.3 Primäre Nebenniereninsuffizienz

Definition. Unterfunktion der Nebennierenrinde (Hypoadrenalismus) auf dem Boden einer primären Erkrankung der Nebennierenrinde.

Tabelle 6.9. Plasma-Renin-Aktivität und Wert des Renins im Plasma

Faktor der Beeinflussung	Werte des Renins im Plasma
Gesunde bei normalem Kochsalz Verbrauch	im Liegen (1 Std.) 0–0,07 ng/ml im Stehen (1 Std.) 0,7–3,5 ng/ml
Gesunde bei salzarmer Diät	**im Stehen:** 3,5–7,0 ng/ml

Tabelle 6.10. Plasma-Renin-Aktivität und Aldosteron

Plasma-Renin-Aktivität	Aldosteron	Vorkommen
Erhöht	erhöht	sekundärer Aldosteronismus Renin-sezernierende Tumoren
Erhöht	erniedrigt	primäre Nebenniereninsuffizienz Defekte der Aldosteronsynthese
Erniedrigt	**erhöht**	primärer Aldosteronismus (Conn-Syndrom)
Erniedrigt	**erniedrigt**	hyporeninämischer Hypoaldosteronismus

Vorkommen und Häufigkeit. Die primäre NNR-Insuffizienz ist mit einer Prävalenz von 4–11 Fällen auf 100.000 Einwohner eine seltene Erkrankung. Betroffen sind am häufigsten die mittleren Altersklassen. Von der idiopathischen Form sind Frauen bevorzugt betroffen.

Ätiologie.

Akute primäre NNR-Insuffizienz:

- **Addison-Krise:** Akute Dekompensation einer chronischen NNR-Insuffizienz unter Stressbelastung (Infektionen, Traumen, Operationen etc.) oder ungenügender Substitutionsbehandlung.
- **Waterhouse-Friderichsen-Syndrom:** Hämorrhagische Infarzierung beider Nebennieren im Verlauf einer Sepsis (Meningokokken, gramnegative Erreger) durch Endotoxin-induzierte intravaskuläre Blutgerinnung (Sanarelli-Shwartzman-Phänomen).
- **Nebennierenhämorrhagie:** Zerstörung der Nebennieren durch akute Einblutung unter Antikoagulanzientherapie.

Chronische primäre NNR-Insuffizienz (Morbus Addison):

- **Autoimmun-Adrenalitis:** In westlichen Ländern mit einem Anteil von 78% häufigste Form der primären NNR-Insuffizienz. Autoantikörper und zelluläre Autoimmunität sind in mehr als 50% der Fälle nachweisbar. Vorkommen sporadisch und bei den polyglandulären Autoimmun-Syndromen Typ I und Typ II.
- **Infektionen:** Weltweit häufigste Ursache der primären NNR-Insuffizienz:
  - Tuberkulose
  - Histoplasmose
  - Cryptococcose
  - Zytomegalieinfektion
  - AIDS.
- **Seltene Ursachen:** Metastasen, Sarkoidose, Amyloidose, Hämochromatose, bilaterale Adrenalektomie.
- **Hereditäre Formen:**
  - kongenitale adrenale Hypoplasie
  - ACTH-Resistenz-Syndrome.

Pathophysiologie. Der Funktionsausfall betrifft die gesamte Nebennierenrinde und damit die Produktion von Mineralokortikoiden, Glukokortikoiden und Androgenen. Es summieren sich die Manifestationen des Cortisol- und Aldosteronmangels, während das Androgendefizit nicht ins Gewicht fällt. Mehr als 90% des Organs müssen zerstört sein, bevor klinische Symptome auftreten. Auf die akuten Formen entfallen 20–25%, auf die primär chronisch verlaufenden 75–80% der Fälle. Bei langsam progredienter Zerstörung der Nebennierenrinde erfolgt zunächst eine Kompensation durch Steigerung der ACTH-Sekretion. Sie führt zur typischen Hyperpigmentierung der Haut, die ein Leitsymptom darstellt und bei der sekundären NNR-Insuffizienz fehlt (Abb. 6.35).



Abb. 6.35. 30-jährige Patientin mit Morbus Addison: Graubraune Pigmentierung an den belichteten Hautpartien (aus A. Labhart: Klinik der Inneren Sekretion. Springer, Heidelberg 1957)

Klinik.

Symptome der akuten NNR-Insuffizienz: Schweres Krankheitsbild mit Anorexie, Übelkeit und Erbrechen, häufig auch Durchfällen. Renale und intestinale Flüssigkeits- und Salzverluste führen zur Exsikkose mit extrarenaler Azotäme und ischämischem Abdominalschmerz. Dieser ist einem akuten Abdomen ähnlich, aber ohne lokalisierbaren Ausgangspunkt. Hypovolämie und Cortisolmangel bewirken einen starken Blutdruckabfall mit Übergang in Kreislaufschock. Fieber kann vorhanden sein. Die Patienten sind apathisch bis somnolent und hochgradig geschwächt. Bei vorbestehender chronischer NNR-Insuffizienz Hyperpigmentierung, sonst nicht. Durch das Aldosterondefizit kommt es zur Hyperkaliämie und zur Hyponatriämie.

Symptome der chronischen primären NNR-Insuffizienz: Die uncharakteristischen Initialsymptome machen eine frühzeitige Erkennung schwierig:

- **Asthenie:** Müdigkeit mit organischer Muskelschwäche (Dynamometer-Test), die von gesteigerter Erschöpfbarkeit bis zur Bettlägerigkeit fortschreitet.
- **Anorexie mit Gewichtsverlust:** Dieser beträgt 10–20% des Ausgangsgewichts. Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle zeigen die beginnende Dekompensation an.
- **Orthostatische Hypotonie:** Durch Hypovolämie und herabgesetzten Vasomotorentonus. Vom Schwindelgefühl beim Aufstehen bis zum Kollaps fortschreitend.
- **Hypoglykämie:** Nach Nahrungskarenz, auch postprandial. Folge der gestörten Gluconeogenese.



Abb. 6.36. 17-jähriger Patient mit unbehandeltem Morbus Addison. Verstärkte Pigmentierung, auch der Handlinien (aus Kühn u. Schirrmeister: Innere Medizin. 5. Aufl., Springer, Berlin 1989)

- **Hyperpigmentation** (Abb. 6.36): Prädilektionsstellen: Handlinien, Fingergelenke, Gesicht und andere der Sonne ausgesetzten Stellen, auch Zungen- und Mundschleimhaut.
- **Pubes und Achselbehaarung:** Bei Frauen nicht selten ausfallend (Androgenmangel).
- **Psychische Veränderungen:** Antriebsverlust, Apathie, depressive Verstimmung, erhöhte Reizbarkeit, Tendenz zur Absonderung.

Diagnostik.

Laboruntersuchungen

Hormonstatus: Sichert die Diagnose: Plasma-ACTH deutlich erhöht, Cortisol im Serum bei akuter Insuffizienz deutlich herabgesetzt, bei chronischer Insuffizienz kann der Morgenwert niedrig normal sein. In Zweifelsfällen

! Abklärung durch Cortisolbestimmung im 24-Stunden-Harn und ACTH-Stimulationstest, jedoch nicht im akuten Stadium!

Abnorme Laborwerte: Hyponatriämie (88%), Hyperkaliämie (64%), Hyperkalzämie (6%). Azotämie (55%), Anämie (40%), Eosinophilie (17%).

Immunologische Untersuchung

Bei Autoimmunadrenalitis Nachweis von Autoantikörpern gegen 21-Hydroxylase-Antigen.

Weitere Untersuchungen

CT der Nebennieren zur morphologischen Beurteilung der NNR (Atrophie, Tuberkulose). Tests auf assoziierte endokrine Autoimmunkrankheiten und erbliche Belastung.

Therapie.

Akute adrenale Insuffizienz: Sofortiger Behandlungsbeginn nach Blutentnahme für Laboruntersuchungen (einschließlich ACTH- und Cortisolbestimmung).

Cortisol-Substitution: 100 mg Cortisol i.v. alle 6 Std. für 24 Std. Mit dieser Dosis ist auch der Mineralokortikoidbedarf gedeckt, da Cortisol in dieser Dosierung eine genügende mineralokortikoide Wirkung hat. Am 2. Tag 50 mg Cortisol i.v. alle 6 Std. Danach Übergang auf orale Cortisolapplikation, die im Laufe von 5–6 Tagen auf die Erhaltungsdosis (morgens 20 mg/nachmittags 10 mg) zu senken ist, wenn eine Besserung eintritt. Unterhalb einer Cortisoltagesdosis von 50 mg ist zusätzlich ein Mineralokortikoid erforderlich (morgens 0,05–0,1 mg Fludrocortison p.o.). Bei Komplikationen sind Tagesdosen von 100–200 mg Cortisol indiziert. Unter der Therapie auftretende Hypokaliämien lassen sich mit Spironolacton schnell beheben.

Infusionen: In der ersten Stunde 1 Liter physiologische Kochsalzlösung, bei Hypoglykämie zusätzlich 5%ige Glukoselösung intravenös. Weitere Infusionen bis zum Ausgleich des Flüssigkeitsdefizits.

Behandlung der kriseauslösenden Krankheit: Intensivpflege, nötigenfalls Antibiotika.

Chronische Substitutionsbehandlung: Erforderlich ist die lebenslange Substitution von Gluko- und Mineralokortikoiden. Da geringe Überdosierung zur Osteoporose führt, wird eine Tagesdosis von 15–20 mg empfohlen (zwei Drittel nach dem Erwachen, ein Drittel abends). Dazu sind morgens 0,1 mg Fludrocortison einzunehmen.

Kontrollen: Blutdruck, ACTH (das sich normalisieren sollte), Cortisol (2 Stunden nach Morgendosis), Kaliumspiegel.

Bei allen interkurrenten Belastungen wie Fieber, Operationen, großen Anstrengungen muss die Cortisoldosis erhöht werden (150–200 mg/Tag bei Operationen). Patient bedarf genauer Instruktionen.

6.3.4 Sekundäre Nebenniereninsuffizienz

Definition. Unterfunktion der Nebennierenrinde infolge ungenügender ACTH-Sekretion.

Vorkommen und Häufigkeit. Die sekundäre NNR-Insuffizienz ist selten, besonders in der akuten Form. Akuter Hypophysenausfall kommt bei Tumoren mit apoplektischer Hypophyseneinblutung und nach schweren Schädeltraumen vor.

Ätiologie.

Primärer Hypopituitarismus: Primäre Insuffizienz der Adenohypophyse mit Herabsetzung oder Aufhebung der Sekretion von ACTH und nicht selten von weiteren Hormonen (▶ oben).

Sekundärer Hypopituitarismus: Insuffizienz der Adenohypophyse bei hypothalamischen Affektionen oder Zerstörung des Hypophysenstiels.

Akuter Glukokortikoidentzug: Nach lang dauernder hochdosierter Glukokortikoidtherapie, die zur Hemmung der Hypothalamo-Hypophysen-Nebennierenachse geführt hat.

Pathophysiologie. Der Funktionsausfall an der Nebenniere betrifft nur die Zona fasciculata und die Zona reticularis, also die Produktion von Glukokortikoiden und Androgenen. Sofern die ACTH-Sekretion nicht vollständig ausfällt, bleiben Zona glomerulosa und Aldosteronsekretion intakt. Bei langsam fortschreitender Reduzierung der ACTH-Sekretionskapazität bleibt die basale Cortisolsekretion längere Zeit normal, während die Fähigkeit, auf Stresseinwirkungen mit einer Steigerung der ACTH- und Cortisolsekretion zu reagieren immer mehr abnimmt. Nach Herabsetzung der Basalsekretion des ACTH beginnt die NNR zu atrophieren und spricht dann schlecht auf ACTH an. Im Gegensatz zur primären NNR-Insuffizienz kommt es wegen des ACTH-Mangels nicht zu verstärkten Hautpigmentierung und nicht zu größeren Volumenverlusten. Oft sind zugleich TSH- und GH-Sekretion mitbetroffen.

Klinik.
Symptome der akuten sekundären NNR-Insuffizienz: Sie ist wie die akute primäre NNR-Insuffizienz ein schweres Krankheitsbild mit Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, evtl. auch mit Durchfällen. Der Volumenmangel ist aber geringer als bei der primären Form, weil kein Mineralokortikoidmangel besteht. Deshalb fehlt auch die Hyperkaliämie. Ausgeprägt ist dagegen die orthostatische Hypotonie. Die Patienten sind hochgradig geschwächt, adynam und apathisch. Viele haben Fieber. Das Aussehen ist blass, weil neben einer Anämie die Melanozytenstimulation herabgesetzt ist.

Symptome der chronischen sekundären NNR-Insuffizienz: Im Vordergrund stehen wie bei der primären NNR-Insuffizienz Asthenie, Adynamie und Apathie, kombiniert mit Anorexie und deutlichem Gewichtsverlust. Hinzu kommen oft Arthalgien und Myalgien. Charakteristisch ist die progrediente orthostatische Hypotonie. Die Haut sieht blass aus. Die psychischen Ausfallserscheinungen entsprechen denen der primären NNR-Insuffizienz. Bei Hypophysenausfall sind gewöhnlich die Zeichen der Schilddrüsenunterfunktion vorhanden, die das Krankheitsbild der NNR-Insuffizienz überlagern können. Postprandiale und Fastenhypoglykämie kommen nur in schweren Fällen vor. Hypophysäre Tumoren verursachen ihrer Größe entsprechende Lokalsymptome (► oben).

Diagnostik.
Bildgebende Verfahren: Darstellung der Hypophyse und der Sellaregion mittels CT und MRT.

Hormonstatus: Morgenwerte von ACTH und Cortisol erniedrigt. Mittels ACTH-Stimulation kann eine primäre Insuffizienz der NNR ausgeschlossen werden. Ein CRH-Belastungstest erlaubt die Differenzierung zwischen hypothalamischer und hypophysärer Ursache.

Therapie. Die Akutbehandlung erfolgt in gleicher Weise wie bei der primären NNR-Insuffizienz mit hochdosiertem Cortisol. Eine Substitutionsbehandlung mit Mineralokortikoiden entfällt. Die Langzeittherapie erfolgt prinzipiell mit Cortisol in einer Erhaltungsdosis, die dem Grad der Hypophyseninsuffizienz anzupassen ist und niedriger sein kann als bei der primären NNR-Insuffizienz. Bei Überdosierung kann der Blutdruck durch den mineralokortikoiden Nebeneffekt des Cortisols steigen. Es kann auch zur Hypokaliämie kommen.

6.3.5 Isolierter Hypoaldosteronismus

Definition. Funktionsstörung der Nebennierenrinde mit selektiver Herabsetzung der Aldosteronsekretion bzw. einem Wirkungsverlust des Aldosterons.

Ätiologie und Pathogenese.
Primärer Aldosteronmangel:
- **Angeborene Enzymdefekte der Aldosteronsynthese:** Die Defekte betreffen das komplexe Enzym der Aldosteronsynthese, das in mehrstufigen Reaktionen die 11-Hydroxylation von DOC zu Corticosteron und die 18-Hydroxylation von Corticosteron zu 18-Hydroxycorticosteron katalysiert. Letzteres wird durch Oxidation der Hydroxylgruppe an C_{18} in Aldosteron übergeführt. Der zweite und der letzte Reaktionsschritt können defekt sein.
- **Autoimmunologische auf die Zona glomerulosa beschränkte Adrenalitis:** Selten, manchmal mit autoimmunologischem Hypoparathyreoidismus kombiniert.
- **Toxische Schädigung der Zona glomerulosa:** Durch Heparin und Ciclosporin.

Defekte der Aldosteronwirkung (Pseudohypoaldosteronismus):
- **Typ-I-Pseudohypoaldosteronismus:** Defektmutationen der Untereinheiten des epithelialen Natriumkanals. Manifestation bei Neugeborenen und Kleinkindern mit Salzmangelsyndrom bei hohen Aldosteronkonzentrationen und Plasmareninaktivitäten im Blut.
- **Typ-II-Pseudohypoaldosteronismus (Gordon-Syndrom):** Autosomal-dominant erblich. Seltenes Vorkommen bei Kindern und jungen Erwachsenen. Der genetische Defekt betrifft die renale K^+- und H^+-Exkretion durch Aldosteron, während die Rückresorption von Na^+ und Cl^- nicht beeinträchtigt ist. Im Gegensatz zum Typ I resultiert kein Salz- und Flüssigkeitsverlust, sondern durch Flüssigkeitsretention eine hyporeninämische Hypertonie mit Aldosteronsuppression, Hyperkaliämie und hyperchlorämischer Azidose.

Sekundärer Aldosteronmangel durch Suppression der Reninsekretion (hyporeninämischer Hypoaldosteronismus): Basiert auf Schädigung des juxtaglomerulären Apparates in Verbindung mit eingeschränkter Nierenfunktion. Vorkommen hauptsächlich bei diabetischer Nephropathie (75% der Fälle), ferner bei systemischem Lupus erythematodes, Myelomen, Amyloidose und AIDS. Auch Medikamente (nichtsteroidale Antiphlogistika) können die Reninsekretion hemmen.

Klinik. Die von genetischen Defekten betroffenen Kinder erkranken kurz nach der Geburt mit Dehydratation und Erbrechen; sie wachsen und schreien nicht. Hyponatriämie, Hyperkaliämie und metabolische Azidose sind regelmäßig vorhanden.

Der erworbene hyporeninämische Hypoaldosteronismus befällt überwiegend Patienten gegen Ende des 6. Dezenniums, in der Mehrzahl Diabetiker. Die meisten haben eine chronische Einschränkung der Nierenfunktion und fallen wegen einer dazu unverhältnismäßigen Hyperkaliämie und metabolischen Azidose auf. Eine renale Hypertonie ist bei diesen Patienten trotz des Aldosteronmangels nicht selten.

Therapie. Mittel der Wahl in allen Fällen von isoliertem Hypoaldosteronismus ist eine **Langzeitbehandlung mit synthetischen Mineralokortikoiden** kombiniert mit **kaliumarmer Kos**t. Bevorzugt wird das gut resorbierbare Fludrocortison. Bei hypervolämischen und hypertonischen Patienten ist die Kombination mit einem Diuretikum erforderlich.

6.3.6 Cushing-Syndrom

Definition. Klinische Manifestation des chronischen Glukokortikoidüberschusses, unabhängig von seiner Ursache, der mit einem Androgenüberschuss kombiniert sein kann. Als Cushing-Krankheit wird nur die hypophysäre Form des Cushing-Syndroms bezeichnet.

Vorkommen und Häufigkeit. Auf 1 Million Einwohner werden durchschnittlich 10 neue Fälle des Cushing-Syndroms pro Jahr beobachtet. Mit einem Anteil von 65–70% sind Hypophysenadenome die häufigste Ursache. Von ihnen werden überwiegend Frauen im Alter zwischen 20 und 40 Jahren betroffen. Das ektopische ACTH-Syndrom ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Das Hauptkontingent entfällt auf Männer mit einem kleinzelligen Bronchialkarzinom (Spätkomplikation des Rauchens). Häufigste Ursache des Cushing-Syndrom im Kindesalter ist das NNR-Karzinom (46%), gefolgt von Hypophysentumoren (42%) und in großem Abstand vom NNR-Adenom (12%). Die endogenen Formen des Cushing-Syndroms dürften von dem zahlenmäßig nicht erfassten iatrogenen Hyperkortizismus weit übertroffen werden.

Ätiologie und Klassifizierung. Siehe Tab. 6.11.

Tabelle 6.11. Klassifizierung des Cushing-Syndroms

ACTH-abhängiges Cushing-Syndrom	ACTH-sezernierende Hypophysenadenome (Cushing-Krankheit) ACTH-sezernierende extrahypophysäre Tumoren (ektopische ACTH-Sekretion) CRH-sezernierende ektopische Tumoren makronoduläre adrenale Hyperplasie
ACTH-unabhängiges Cushing-Syndrom	Nebennierenrindenadenome Nebennierenrindenkarzinome mikronoduläre pigmentierte adrenale Hyperplasie aberrante Rezeptor-Expression mit makronodulärer Hyperplasie McCune-Albright-Syndrom iatrogenes Cushing-Syndrom Pseudocushing-Syndrom

Pathogenese und Pathophysiologie.

ACTH-abhängiges Cushing-Syndrom

Der ACTH-Überschuss führt zur doppelseitigen NNR-Hyperplasie mit Steigerung der Cortisol- und Androgensekretion. Vom Cortisol gehen glukokortikoide und mineralokortikoide Effekte aus, die Androgene wirken bei Frauen virilisierend. Hinzu kommt bei chronischem Verlauf eine Hyperpigmentation durch die Melanozyten-stimulierende Wirkung des ACTH. Die Pathogenese ist bei den einzelnen Formen unterschiedlich.

ACTH-sezernierende Hypophysenadenome: Bei 90% der Patienten sind es monoklonale Mikroadenome (Durchmesser mitunter <2 mm), bei 10% Makroadenome, die sich invasiv verhalten können. Die Adenome sezernieren ACTH mit erhöhter Pulsamplitude und unter Aufhebung des normalen zirkadianen Rhythmus. Entsprechend gesteigert und ebenfalls ohne zirkadianen Rhythmus ist die Cortisolsekretion der hypertrophierenden Nebennierenrinde. Eine Feedbackhemmung der ACTH-Sekretion durch Cortisol findet nicht statt, gelingt aber mit pharmakologischen Dosen von Dexamethason. Die CRH-Sekretion wird durch den erhöhten Cortisolspiegel supprimiert. Die intravenöse Injektion von CRH führt zu einem massiven Anstieg der ACTH-Konzentration im Plasma. In einigen Fällen zeigt die Cushing-Krankheit einen zyklischen Verlauf mit Perioden von normaler Cortisolsekretion.

Ektopisches ACTH-Syndrom: Es entsteht durch ACTH-sezernierende maligne oder semimaligne Tumoren außerhalb der Hypophyse. Mit Abstand am häufigsten sind es Karzinoide in der Lunge und kleinzellige Bronchialkarzinome, gefolgt von Thymomen, Inselzellkarzinomen des Pankreas, karzinoiden Tumoren (Lunge, Darm, Pankreas, Ovar), medullären Schilddrüsenkarzinomen und Phäochromozytomen. Einzelfälle von ektopischem ACTH-Syndrom wurden bei diversen anderen Tumoren neuroektodermalen Ursprungs beobachtet. Klinisch bleiben manche Tumoren

okkult. Neben dem ACTH bilden die Tumorzellen noch weitere Peptide aus dem Prohormon Proopiomelanocortin (POMC), das offenbar primär synthetisiert wird. Die ACTH-Ausschüttung ist wesentlich stärker als bei hypophysären Adenomen und die Nebennierenhyperplasie entsprechend ausgeprägter. Von seltenen Ausnahmen abgesehen ist die ACTH-Sekretion auch mit 8 mg Dexamethason nicht supprimierbar, während die meisten Hypophysenadenome auf diese hohe Dosis ansprechen. Dagegen sind die CRH-Sekretion des Hypothalamus und die ACTH-Sekretion der Hypophyse durch das erhöhte Plasmacortisol supprimiert. Bei schnell wachsenden Tumoren mit hoher ACTH-und Cortisolsekretion stehen klinisch die mineralokortikoiden Effekte des Cortisol (schwere Hypokaliämie, metabolische Alkalose) im Vordergrund. In diesen Fällen ist die Zeit bis zum Auftreten der Glukokortikoid-Symptome (Cushing-Gesicht und Stammfettsucht) zu kurz.

Ektopische CRH-Sekretion: Sie wurde in einzelnen Fällen von Bronchialkarzinoid, medullärem Schilddrüsenkarzinom und metastasierendem Prostatakarzinom beobachtet und führt über die Stimulation der Hypophyse zum Cushing-Syndrom. Im Gegensatz zur Cushing-Krankeit ist das Plasma-CRH erhöht. Einige Tumoren bilden sowohl CRH als auch ACTH, letzteres dann wohl durch parakrine Stimulation der Tumorzellen.

Makronoduläre adrenale Hyperplasie: Es handelt sich um größere autonome NNR-Adenome, die nach lang dauernder ACTH-Stimulation der NNR auf dem Boden einer doppelseitigen Hyperplasie entstanden sind. Durch die starke autonome Cortisolsekretion kommt es zur Feedbackhemmung der ACTH-Sekretion. Die autonomen NNR-Adenome kommen bei älteren Patienten mit klinischem Cushing-Syndrom vor, die in hyperplastischen Nebennierenrinden ein Adenom und eine herabgesetzte ACTH-Sekretion aufweisen.

ACTH-unabhängiges Cushing-Syndrom

Die NNR-Überfunktion geht entweder primär von der Nebennierenrinde aus, oder sie ist durch exogene Glukokortikoide bedingt. In allen Fällen werden die CRH-Sekretion des Hypothalamus und die ACTH-Sekretion der Hypophyse supprimiert. Eine verstärkte Hautpigmentierung tritt nicht auf. Der Befund an den Nebennieren und die funktionellen Auswirkungen sind je nach der Ursache unterschiedlich.

Adenome und Karzinome der NNR: Beide entstehen spontan und verursachen das Cushing-Syndrom durch autonome Hormonsekretion. **Adenome sezernieren** in der Regel ausschließlich **Cortisol, Karzinome** dagegen **Cortisol und Androgene,** in seltenen Fällen auch Aldosteron und Desoxycorticosteron. Adenome wiegen selten über 40 g, Karzinome meistens über 100 g. Durch maximale Suppression der ACTH-Sekretion kommt es zur Atrophie der kontralateralen NNR und der Zona fasciculata und reticularis auf der vom Tumor befallenen Seite. Karzinome haben pro Gramm Gewebemasse eine geringe funktionelle Aktivität und führen erst nach erheblicher Größenzunahme zur Überfunktion.

Primäre pigmentierte mikronoduläre NNR-Hyperplasie (PPNAD): Beide Nebennierenrinden weisen kleine pigmentierte Knötchen von 2–4 mm Durchmesser auf, die vermehrt Cortisol sezernieren. Im Gegensatz zur makronodulären Hyperplasie ist das umgebende Rindengewebe atrophisch. Kommt sehr selten vor, stets vor dem 30. Lebensjahr, in 20% der Fälle als Teilmanifestation eines Carney-Komplexes, der diverse mesenchymale Tumoren (Vorhofmyxome), Fibroadenome der Brüste, Hodentumoren, GH-sezernierende Hypophysenadenome, Tumoren an den peripheren Nerven und Hautpigmentationen umfasst.

Makronoduläre Hyperplasie mit aberranter Rezeptor-Expression: Die Knoten haben einen Durchmesser von >5 mm, sind aber nicht pigmentiert. Sie entstehen ACTH-unabhängig durch unterschiedliche Rezeptorabnormitäten. Bei einem Kind mit Cushing-Syndrom wurde eine aktivierende Mutation des ACTH-Rezeptor der NNR-Zellen gefunden. In einigen Fällen wurde eine Stimulation der NNR durch GIP (gastric inhibitory polypeptide) als Ursache des Cushing-Syndroms festgestellt. In diesen Fällen stieg die Cortisolsekretion postprandial parallel zum Anstieg des GIP im Blut. Bei anderen familiären Fällen ist der Mechanismus noch ungeklärt.

Iatrogenes Cushing-Syndrom: Komplikation der Langzeitbehandlung mit höher dosierten Glukokortikoiden. Die in der Regel verwendeten synthetischen Steroide haben eine höhere Affinität zum Glukokortikoidrezeptor und eine geringere zum Mineralokortikoidrezeptor als Cortisol. Die mineralokortikoiden Manifestationen sind deshalb beim iatrogenen Cushing-Syndrom weniger ausgeprägt als bei den endogenen Formen. Androgen-Überschuss-Effekte fehlen ganz. Die hochdosierte Langzeitbehandlung führt zur Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Achse mit Herabsetzung der basalen Cortisolsekretion und fehlender Sekretionssteigerung nach ACTH-Gabe sowie zu Hypoglykämie und unter Stress. Die Wiederherstellung der Ansprechbarkeit der Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Achse nach Absetzen der Glukokortikoide kann Monate dauern. Plötzliches Absetzen einer hohen Langzeit-Dosis ist wegen der Gefahr einer akuten NNR-Insuffizienz sehr gefährlich.

Pseudo-Cushing-Syndrom

Es handelt sich um eine zentrale Stimulation der Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Achse über eine erhöhte CRH-Ausschüttung mit Hypercortisolämie, die mit niedriger Dexamethason-Dosis (2 mg) nicht supprimierbar ist. CRH-Applikation führt, anders als beim Hypophysenadenom, zu einem subnormalen ACTH-Anstieg, vermutlich infolge partieller Suppression der Hypophyse durch das erhöhte Plasmacortisol.

Vorkommen: bei schwerem chronischen Alkoholismus mit Leberschädigung und in manchen Fällen von endogener Depres-

sion. Bei den betroffenen Alkoholikern besteht ein Cushing-Habitus, bei den Depressiven nicht. Die Störung ist rückbildungsfähig und daher als funktionell anzusehen.

Klinik. Das klinische Bild variiert in Abhängigkeit von der Ursache des Cushing-Syndroms. Abweichend vom klassischen Symptomenkomplex der Cushing-Krankheit fehlen beim NNR-Adenom und beim iatrogenen Cushing-Syndrom die Androgeneffekte (Hirsutismus, Akne), während sie beim NNR-Karzinom oft besonders ausgeprägt sind. Eine Hyperpigmentation kommt ausschließlich bei ACTH-abhängigen Formen vor, ist aber auch hier relativ selten. Das ektopische ACTH-Syndrom manifestiert sich neben den lokalen Tumorsymptomen oft nur in einer schweren Hypokaliämie und metabolischen Alkalose. In der folgenden Aufstellung sind die Symptome des Cushing-Syndroms den zugrunde liegenden hormonalen Effekten zugeordnet:

- **Gesicht:** typisches plethorisches Vollmondgesicht mit Doppelkinn (Abb. 6.37)
- **Fettverteilungsstörungen:** Stammfettsucht mit abdominalen Striae, »Büffelnacken«, aber schlanken Extremitäten (Abb. 6.38)
- **Proteinkatabolismus:** proximale Muskelschwäche, Striae (Ruptur kollagener Fasern), Suggillationen (durch Traumen bei Hautatrophie)
- **Gluconeogenese:** gestörte Glukosetoleranz, Diabetes mellitus
- **Hemmung der LH-Sekretion:** Oligo-/Amenorrhö, Impotenz beim Mann
- **Gefäßwirkung:** Hypertonie, Sensibilisierung gegen Pressorsubstanzen (Noradrenalin, Angiotensin II)
- **Mineralokortikoideffekte:** Hypokaliämie, Alkalose, Flüssigkeitsretention mit Ödemneigung und Blutdrucksteigerung
- **Calciumstoffwechselstörung:** Osteoporose mit Rückenschmerzen, Nephrolithiasis
- **zentralnervöse Effekte:** Euphorie, Unruhe, Angstzustände, agitierte Depression, Suizid
- **androgene Effekte:** Akne, bei der Frau Hirsutismus und Klitorishypertrophie.



Abb. 6.37. 31-jährige Patientin mit Cushing-Syndrom bei basophilem Hypophysenadenom mit stark gerötetem typischem »Vollmondgesicht« (aus A. Labhart: Klinik der Inneren Sekretion. S. Springer, Heidelberg 1957)



Abb. 6.38. Patientin mit schwerem Cushing-Syndrom: »Vollmondgesicht«, kurzer dicker Hals, Stammfettsucht mit lividroten Striae in den seitlichen Bauchpartien, grazile dünne Extremitäten (aus Kühn und Schirrmeister. Innere Medizin. 6. Aufl., Springer, Berlin 1989)

6

Diagnostik.

Klinische Hinweise: Keines der einzelnen Symptome ist spezifisch, aber ihr Zusammentreffen lässt an das Cushing-Syndrom denken, insbesondere das gleichzeitige Auftreten von Gewichtszunahme, Hirsutismus, Menstruationsstörungen und Wesensveränderungen oder von Hypertonus, Muskelschwäche, Diabetes und Hypokaliämie.

Nachweis eines Cushing-Syndrom: Zunächst ist zu klären, ob überhaupt ein Cushing-Syndrom, also eine autonome Cortisolüberproduktion vorliegt. Dazu sind nachstehende Methoden geeignet, die gewöhnlich erst in der Kombination diagnostische Sicherheit gewährleisten:

- **Untersuchung des zirkadianen Rhythmus der Cortisolsekretion:** Messung des Serumcortisols um 8 Uhr und 24 Uhr
  - Normalbefund: Morgenwert 6,2–19,4 µg/dl, Mitternachtswert <7 µg/dl
  - Cushing-Syndrom: Morgenwert erhöht oder normal, Mitternachtswert >7 µg/dl.
- **Freies Cortisol im Speichel:** Bestimmung um 22 Uhr an 3 verschiedenen Tagen. Die Überschreitung des Grenzwertes von 3 µg/l beweist das Vorliegen eines Hyperkortizismus.
- **Freies Cortisol im 24-Std.-Harn:**
  - Normalbefund: <80–120 µg
  - Cushing-Syndrom: Erhöhte Werte, in 3 Tageszyklen zu sichern. Nur bei 8–15% der Cushing-Patienten normal.
- **Dexamethason-Suppressions-Test:** Messung des Serumcortisols zwischen 7–9 Uhr und um 22 Uhr Gabe von 2 mg Dexamethason p.o., am nächsten Morgen zwischen 7–9 Uhr Wiederholung der Cortisolbestimmung.
  - Normalbefund, der ein Cushing-Syndrom ausschließt: Suppression des Cortisols am 2. Tag <3 µg/dl.
  - Cushing-Syndrom: Meist erhöhter Basalwert und keine Suppression.
- **Ausschluss eines Pseudo-Cushing-Syndroms:** Bessere Dexamethasonsuppression und reduzierte Reaktion im CRH-Test. **Klinische Hinweise:** Alkoholismus mit Leberschaden, endogene Depression ohne Cushing-Phänotyp.

Kausale Diagnose des Cushing-Syndroms: Die notwendigen Untersuchungen sind nur bei bestätigtem Cushing-Syndrom anzustellen:

- **9-Uhr -Plasma-ACTH:**
  - Cushing-Krankheit: normale (50%) oder deutlich erhöhte Werte
  - ektopische ACTH-Sekretion: deutlich bis exzessiv erhöhte Werte
  - NNR-Tumoren: supprimierte Werte.
- **Serumkalium:** Bei ektopischem ACTH-Syndrom in 95% der Fälle ausgeprägte hypokaliämische Alkalose. Bei Cushing-Krankheit in 10% der Fälle Hypokaliämie.
- **CRH-Test:** Anstieg des Plasma-ACTH bei Cushing-Krankheit um >50% des Basalwertes, bei ektopischem ACTH-Syndrom kein Anstieg.
- **Dexamethason-Suppressions-Test:** Suppression der Cortisolsekretion bei Cushing-Krankheit >50%, bei ektopischem ACTH-Syndrom meistens nur geringe Suppression, bei NNR-Tumoren keine Suppression.
- **Seitengetrennte ACTH-Bestimmung im Venenblut aus dem Sinus cavernosus:** Der Seitengradient für ACTH kann nur bei einer Modifikation mit Blutentnahme mittels 1-mm-Katheter direkt aus dem Sinus cavernosus für die Lokalisation eines Mikroadenoms verwertet werden (Lüdecke 1989). Aus jedem Sinus wird im Plasma die ACTH-Konzentration bestimmt. Simultan erfolgt eine ACTH-Bestimmung im peripheren Venenblut. Bei gleicher ACTH-Konzentration in allen 3 Proben ist ein ektopisches ACTH-Syndrom anzunehmen.

Bildgebende Verfahren: Die Befunde müssen prinzipiell unter Berücksichtigung der biochemischen Parameter ausgewertet werden.

- **CT und MRT der Hypophyse und Nebennieren:** MRT der Hypophyse ist die Methode der Wahl zum Nachweis des Hypophysenadenoms bei Cushing-Krankheit (Abb. 6.39). Sensitivität 70%, Spezifität 87%. Die Sensitivität des CT beträgt wegen der meist sehr kleinen Tumoren nur 20–60%. Bei fehlendem Adenomnachweis ist eine ACTH-Bestimmung aus dem Sinus cavernosus beiderseits indiziert.
- **CT der Nebennieren:** Methode der Wahl zum Nachweis von Adenomen und Karzinomen sowie doppelseitigen Hyperplasien der NNR. Liefert bessere räumliche Auflösung als die MRT. Bei Karzinomverdacht ist die MRT nützlich. Da in 5% der Fälle Inzidentalome vorkommen, sind Nebennierentumoren nur bei ACTH-Suppression anzunehmen.
- **CT- oder MRT von Thorax, Abdomen und Becken in dünnen Schichten:** Indiziert bei ektopischem ACTH-Syndrom zur Tumorsuche.
- **Szintigraphie:** Selten notwendig. Mit dem Marker der adrenokortikalen Cholesterinaufnahme ^{131}J-markiertes 6β-Jodomethyl-19-Norcholesterin. Dieser wird von adrenalen Adenomen, aber nicht von der atrophierten kontralateralen Nebennierenrinde gespeichert. Viele ektopische neuroendokrine Tumoren, die ACTH sezernieren, exprimieren Somatostatinrezeptoren und können mit radiomarkierten Analoga des Somatostatins (Octreotid) erfasst werden.

Therapie.

Cushing-Krankheit:

- **Transsphenoidale mikrochirurgische Adenomektomie:** Sollte nur von ausgesuchten Spezialisten durchgeführt werden. Erfolgsquoten bei Mikroadenomen 80–90%, bei Makroadenomen 50% (Abb. 6.40). Das gesunde Hypophysengewebe wird geschont. Nach peri- und postoperativer Cortisolsubstitution kann sich die Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Achse im Verlauf von durchschnittlich 17 Monaten graduell oder komplett erholen. Die Cortisolsekretion muss

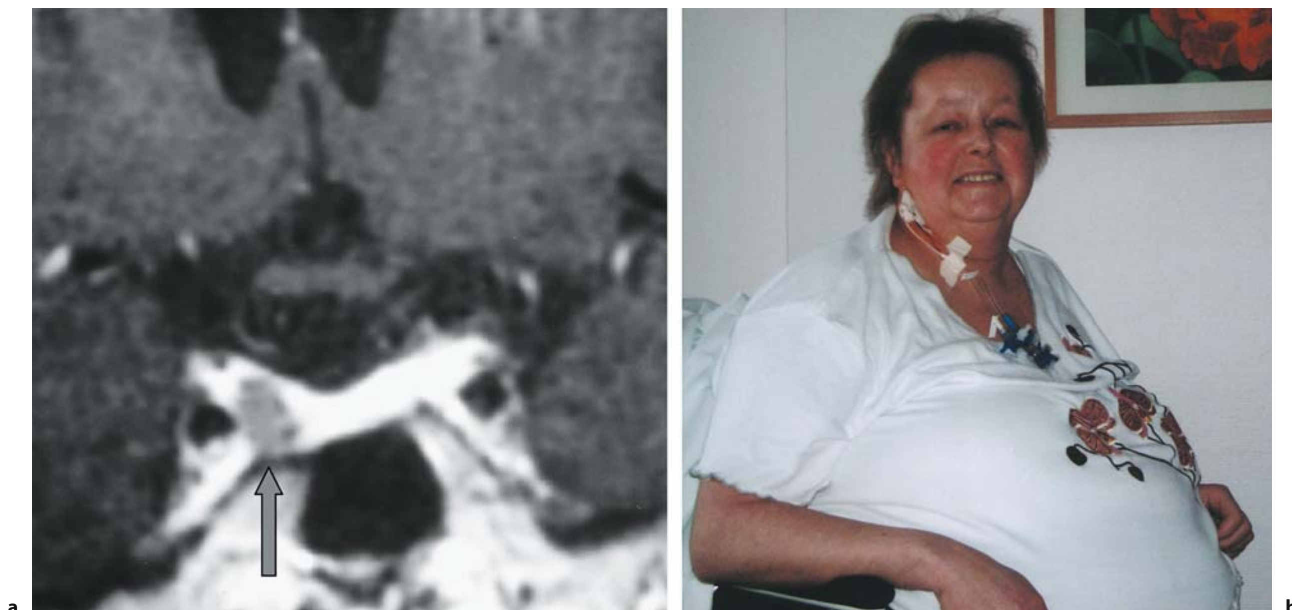


Abb. 6.39a, b. 52-jährige Patientin mit hochgradiger Cushing-Symptomatik und entsprechendem Hormonstatus bei Mikroadenom. **a** Hypophyse mit Mikroadenom rechts (Pfeil), **b** Patientin am 1. Tag nach erfolgreicher Operation (Sammlung Dr. D. Lüdecke)

im Fall der Ausheilung wieder durch Dexamethason supprimierbar sein.

- **Strahlentherapie der Hypophysenregion:** Wegen der langen Latenzzeit bis zum Wirkungseintritt zur Primärtherapie nicht geeignet. Indiziert bei lokalen Rezidiven und invasiven Makroadenomen.

Ektopisches ACTH-Syndrom: Chirurgische Resektion des auslösenden Tumors mit nachfolgender Strahlen- oder Chemotherapie, je nach dem Typ des Neoplasmas. Sehr häufig sind semimaligne, resezierbare Karzinoide der Lunge. Bei schnell wachsenden, metastasierenden Tumoren Palliativbehandlung mit Inhibitoren der adrenalen Steroid-Biosynthese (Ketoconazol, Trilostan, Metyrapon, Aminoglutethimid). Bei inoperablen und nicht auffindbaren Tumoren kommt die bilaterale Adrenalektomie mit anschließender Substitutionsbehandlung in Frage.

Adenome der NNR: Kurative Resektion des Adenoms, auch mit laparoskopischer Technik möglich. Postoperative Substitutionsbehandlung mit Cortisol für einige Monate bis zur Wiederherstellung einer funktionierenden Hypophysen-NNR-Achse.

Karzinome der NNR: Sehr bösartige, zum Zeitpunkt der Erkennung meistens schon metastasierte Tumoren mit schlechter Prognose. Gute Heilungschancen bei Tumoren unter 5 cm Größe ohne Lokal- und Fernmetastasen. Exzision des Primärtumors bzw. Reduzierung der Tumormasse. Anschlussbehandlung mit Mitotane, einer adrenolytischen Substanz, die auch normales NNR-Gewebe angreift. Glukokortikoide und Mineralokortikoide sind dabei zu substituieren. Statt Operation kommen Bestrahlung und unspezifische Chemotherapie in Betracht.

Primäre bilaterale mikronoduläre Hyperplasie: Behandlung mit adrenergen Inhibitoren bis zur Spontanremission, die nach Jahren eintreten kann, alternativ bilaterale totale Adrenalektomie mit anschließender Substitutionsbehandlung.

Nelson-Tumor: ACTH-sezernierendes Hypophysenadenom mit lokalen Verdrängungserscheinungen und Hyperpigmentation der Haut, das bei Patienten mit Cushing-Krankheit als Komplikation nach bilateraler totaler Adrenalektomie vorkommt. Der Eingriff wurde früher oft durchgeführt, weil man kleine Hypophysenadenome noch nicht nachweisen konnte. Das Hypophysenadenom zeigte dann nicht selten ein aggressives Wachstum, weil die Feedbackhemmung durch das erhöht gewesene Plasmacortisol wegfiel. Diese Tumoren wachsen schnell und können maligne entarten. Das Plasma-ACTH steigt auf sehr hohe Werte. Therapeutisch ist eine chirurgische Tumorentfernung oder Strahlenbehandlung indiziert.

Prognose. Die Symptome des Cushing-Syndrom bilden sich nach erfolgreicher Behandlung in einer Periode von 2–12 Monaten zurück. Hypertonie und Diabetes mellitus bessern sich manchmal nur partiell. Die Osteopenie ist reversibel, eingetretene Wirbelfrakturen bleiben bestehen. Reversibel sind auch abdominale Fettansammlung, Myopathie und Störungen der Sexualfunktion. Lethargie und depressive Verstimmung klingen nur langsam ab.

6



Abb. 6.40a-d. Cushing-Syndrom bei einer jugendlichen Patientin. **a** Präoperatives MRT ohne Hinweis auf ein Adenom bei sehr dickem Sellaboden (Pfeil), **b** deshalb ACTH-Messung mittels Minikatheters aus beiden Sinus cavernosus mit Gradienten für links (Pfeil linker Hypophysenrand), **c** Patientin vor der Operation, **d** Patienten nach erfolgreicher Operation (Sammlung Dr. D. Lüdecke).

6.3.7 Primärer Aldosteronismus

Definition. Klinische Manifestation der inadäquat gesteigerten Aldosteronsekretion der Nebennierenrinde mit den Kardinalsymptomen Hypertonie, Hypokaliämie und niedriger Plasma-Renin-Aktivität.

Vorkommen und Häufigkeit. Ein primärer Aldosteronismus wird bei 0,5–2% der Hypertoniker angetroffen und ist bei beiden Geschlechtern gleich häufig. Der Häufigkeitsgipfel liegt in der dritten und vierten Dekade. Es dominieren die Aldosteron-produzierenden Adenome (65%), gefolgt vom idiopathischen Hyperaldosteronismus (30%). Die übrigen Formen haben zusammen einen Anteil von 5%.

Ätiologie und Klassifizierung.
Aldosteron-produzierende Adenome (APA) = Conn-Syndrom: Genuine, meist unilaterale benigne Tumoren, deren Durchmesser gewöhnlich unter 2 cm liegt. Sie sind von einer Kapsel umgeben und zeigen als häufigsten Zelltyp große lipidgefüllte Zellen, die den Zellen der Zona fasciculata ähneln. Singuläre Adenome (92%) sind häufiger als multiple (8%). Letztere verteilen sich nur selten auf beide Nebennieren. Die Aldosteronsekretion der Adenome ist meistens autonom, da sie nicht auf Änderungen der Plasma-Renin-Aktivität anspricht (keine Zunahme im Stehen und bei Volumen- oder Salzverlust, keine Suppression durch Volumen- bzw. Kochsalzbelastung). Es kommen aber Adenome vor, deren Aldosteronsekretion reninsensitiv ist. Die Sekretion aller Adenome wird durch ACTH und K^+ gesteigert.

Aldosteron-produzierende Karzinome (APC): Seltene Neoplasien, die meistens noch andere Nebennierenrindensteroide sezernieren, in der Regel größer als 3 cm im Durchmesser sind und sehr bösartig wachsen.

Idiopathischer Hyperaldosteronismus (IHA): Bilaterale, häufig noduläre Hyperplasie der Zona glomerulosa aus ungeklärter Ursache. Die Aldosteronsekretion ist nicht autonom und der Aldosteronexzess milder als beim APA. Da die Reaktion auf infundiertes Angiotensin II stärker ist als bei normalen Individuen, wird vermutet, dass dem IHA eine gesteigerte Sensitivität der Zona glomerulosa zugrunde liegt. Eine seltene, als primäre adrenale Hyperplasie (PAH) bezeichnete Variante, die gewöhnlich bilateral ist, zeichnet sich wie die meisten Adenome durch autonome Hypersekretion von Aldosteron aus.

Glukokortikoid-suppressibler Aldosteronismus (GSA): Seltene autosomal-dominant übertragene familiäre Erkrankung mit frühmanifester Hypertonie ohne Hypokaliämie. Ursache ist eine chimere Genduplikation zwischen dem Gen der 11β-Hydroxylase und dem der Aldosteronsynthase. Daraus resultiert eine Aldosteronüberproduktion unter dem Einfluss von ACTH. Dexamethason kann die Aldosteronsekretion vermindern.

Pathophysiolgie. Die pathophysiologischen Konsequenzen der primären Aldosteronhypersekretion sind aus den **physiologischen Wirkungen des Mineralokortikoid** und aus den **Mechanismen der Kreislaufregulation** abzuleiten:

- **Hypertonie:** Zunahme der tubulären Na^+- und Cl^--Rückresorption → Anstieg der Plasma-Osmolalität mit Zunahme der ADH-Sekretion und der Wasserrückresorption → Zunahme der extrazellulären Flüssigkeit und des Blutvolumen → Zunahme des Herzminutenvolumens → autoregulatorische periphere Vasokonstriktion → Hypertonie → Beseitigung der Hypervolämie durch Steigerung der renalen Na^+-Ausscheidung (Escape-Phänomen) bei erhöht bleibendem Blutdruck und peripherem Strömungswiderstand.
- **Erniedrigte Plasma-Renin-Aktivität:** Hypertonie → Hemmung der Barorezeptoren im Vas afferens der Glomeruli → Verminderung der Synthese und Freisetzung von Renin mit reduzierter Bildung von Angiotensin II.
- **Hypokaliämie:** Steigerung der K^+- und H^+-Sekretion im distalen Nephron. Die Hypokaliämie ist obligatorisch. In schweren Fällen kann eine metabolische Alkalose hinzukommen.
- **Schädigung kardiovaskulärer Strukturen:** Mineralokortikoid-Exzess führt zu perivaskulärer Fibrose und Dickenzunahme der Gefäßwand, außerdem zu myokardialer Fibrose. Im Verhältnis zur Höhe des Blutdrucks ist die Herzhypertrophie stärker und weniger rückbildungsfähig als bei essenzieller Hypertonie. Häufiger und ausgeprägter sind auch renale Läsionen (Proteinurie, Niereninsuffizienz) und strukturelle Veränderungen an den zerebralen und retinalen Arterien.

Klinik. In allen Fällen besteht eine Hypertonie, deren Schweregrad sich nach der Dauer und dem Ausmaß des Aldosteronexzesses richtet. In einer Serie von 262 Patienten betrug der Mittelwert 184/112 mmHg, der Höchstwert 260/155 mmHg. Beim APA werden allgemein höhere Blutdruckwerte gefunden als beim IHA. Höhere Grade der Hypokaliämie verursachen einen funktionellen nephrogenen Diabetes insipidus mit Polyurie und Polydipsie, ferner Muskelschwäche bis zur intermittierenden Paralyse, Muskelkrämpfe, Parästhesien, Kopfschmerzen und im Falle einer metabolischen Alkalose auch tetanische Erscheinungen. Ödeme sind wegen des renalen Escape-Mechanismus selten.

Diagnostik. Suspekt ist jeder unbehandelte Hypertonus mit einer spontanen Hypokaliämie. Unter salzarmer Kost kann die Hypokaliämie jedoch fehlen. Zur Klärung führen Untersuchungen, die den Nachweis bzw. den Ausschluss der Reninunabhängigkeit der Aldosteronsekretion ermöglichen. Eine bereits vorhandene Hypokaliämie sollte zuvor substituiert werden.

Aldosteronbestimmung nach oraler oder intravenöser Salzbelastung: Ein 3-tägiger Salzbelastungstest (3-mal täglich NaCl-Tabletten zu 2–3 g mit den Mahlzeiten) bewirkt im Normalfall über eine Expansion der extrazellulären Flüssigkeit eine Drosselung von Reninaktivität und Angiotensin-II-Produktion und damit auch einen Abfall der Aldosteronsekretion. Diese wird am 3. Tag

durch Bestimmung der Aldosteronausscheidung im 24-Stunden-Harn erfasst. Normalpersonen scheiden <10 μg aus, Patienten mit primärem Aldosteronismus deutlich größere Mengen. Die ausgeschiedene Natriummenge sollte >250 mmol/Tag betragen.

Alternativ kann isotonische Kochsalzlösung intravenös infundiert werden (500 ml/h während 4–6 Stunden). Im Normalfall drosselt die damit erzeugte Hypervolämie die Renin- und Aldosteronsekretion. Beträgt das Plasmaaldosteron am Ende der Infusion >10 ng/dl, ist das Vorliegen eines primären Aldosteronismus gesichert.

Differenzierung zwischen APA und IHA: Sie hat große praktische Bedeutung, da die chirurgische Therapie nur bei APA den Hochdruck beseitigt und deshalb beim IHA kontraindiziert ist. Die Unterscheidung gelingt in 90% der Fälle durch die Bestimmung des Plasma-Aldosteron nach einer 4-stündigen Periode in aufrechter Körperhaltung. Die Kanüle zur Blutentnahme wird vor dem Aufstehen gelegt, um eine Stimulation der Aldosteronsekretion durch eine stressinduzierte ACTH-Ausschüttung zu vermeiden. Beim APA steigt das Plasma-Aldosteron im Stehen nicht an oder sinkt ab, beim IHA beobachtet man (trotz einer nur geringen Zunahme des Plasma-Renin-Aktivität) einen Anstieg des Plasma-Aldosteron um mindestens 33%.

Nachweis der supprimierten Plasma-Renin-Aktivität: Dazu wird die Plasma-Renin-Aktivität nach mehrtägiger salzarmer Kost und einer 4-stündigen Periode in aufrechter Körperhaltung bestimmt. Die Normalwerte unter diesen Bedingungen übersteigen 3,0 ng/ml/h. Bei den Patienten findet man Werte unter 3,0 ng/ml/h. Supprimierte Plasma-Renin-Aktivität haben allerdings auch 20% der Patienten mit essenzieller Hypertonie.

Aussagekräftiger ist die Bestimmung der Relation Plasmaaldosteron (ng/ml)/Plasmareninaktivität (ng/ml). Ein Quotient von >30 ist sehr verdächtig auf primären Aldosteronismus.

Dexamethason-Suppressions-Test: Die Behandlung mit Dexamethason (0,5 mg 6-stündlich) über >3 Tage senkt den Aldosteronspiegel und den Blutdruck bei dem Glukokortikoid-suppressiblen Aldosteronismus.

Computertomographie der Nebennieren: Methode der Wahl ist das Spiral-CT. Der endokrinologische Nachweis des primären Aldosteronismus hat vorauszugehen, da mit dem CT in 2–10% der Fälle hormonal inaktive Inzidentalome gefunden werden. Das einseitige APA wird mit 90%iger Sicherheit erfasst. Tumoren mit einem Durchmesser über 3 cm sind karzinomverdächtig. Bei der IHA zeigen die Nebennieren ein normales CT-Bild oder das der bilateralen nodulären Hyperplasie.

Bilaterale Hormonbestimmung im Venenblut der Nebennieren: Erfordert die Katheterisierung der Nebennierenvenen. Indiziert in Zweifelsfällen zur sicheren Unterscheidung von APA und IHA. Konzentrationsdifferenzen des Aldosterons werden nur bei Adenomen gefunden.

Therapie.
Adenome: Therapie der Wahl ist die unilaterale Adrenalektomie, die mit retroperitonealem Zugang, zunehmend auch laparoskopisch vorgenommen wird. Präoperativ ist der Blutdruck zu normalisieren (Diuretika plus Spironolacton oder Eplerenon). Eine postoperative Normalisierung der Hypertonie wird bei 60–70% der Patienten innerhalb von 3–6 Monaten erreicht, bei weiteren 25% eine deutliche Blutdrucksenkung. Hypokaliämie und Plasma-Renin-Aktivität normalisieren sich. Bis zur Normalisierung des Blutdrucks ist die medikamentöse Therapie fortzusetzen.

Idiopathischer Hyperaldosteronismus: Wegen unsicherer Beeinflussung der Hypertonie und postoperativer substitutionsbedürftiger NNR-Insuffizienz wird die bilaterale subtotale Adrenalektomie nicht mehr durchgeführt. Die Behandlung erfolgt ausschließlich diätetisch (salzarme Kost) und medikamentös. Das gilt auch für inoperable Patienten mit APA, PAH und APC. Spironolacton (100–500 mg/Tag) ist ein kompetitiver Aldosteron-Inhibitor. Er normalisiert das Serumkalium und verhindert Gewebeschädigungen. Zur ausreichenden Blutdrucksenkung sind zusätzlich weitere Antihypertensiva (Kalziumantagonisten, ACE-Blocker, Diuretika) erforderlich. Spironolacton hat unerwünschte antiandrogene Nebenwirkungen, da es die Testosteron-Biosynthese hemmt und mit dem Testosteron um dessen Rezeptor im Cytosol der Zielorgane konkurriert. Bei Männern kann es zu Libidoverlust, Impotenz und Gynäkomastie, bei Frauen zu Menstruationsstörungen und durch hohe Dosen zur irreversibler Vertiefung der Stimme und zu Hirsutismus kommen. Neuerdings steht mit Eplerenon (Inspra®) ein selektiver Aldosteronantagonist zur Verfügung, der solche Nebenwirkungen nicht hat. Im Falle einer Spironolacton-Intoleranz lässt sich die Hypokaliämie auch mit dem Diuretikum Amilorid (2×5–15 mg/Tag) ausgleichen.

Glukokortikoid-supprimierbarer Aldosteronismus: Anstelle einer Langzeitbehandlung mit Glukokortikoiden kann mit gleich gutem Effekt auf Hypertonie und Hypokaliämie auch Spironolacton gegeben werden.

6.3.8 Sekundärer Aldosteronismus

Definition. Steigerung der Aldosteronsekretion infolge Stimulation des Renin-Angiotensin-Systems.

Pathophysiologie und Klassifizierung. Die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems zur Steigerung der Aldosteronsekretion beginnt mit einer vermehrten Freisetzung von Renin aus den juxtaglomerulären Zellen der Glomeruli. Abgesehen von den seltenen Fällen reninbildender Tumoren (primärer Reninismus), wird die Reninsekretion immer dann gesteigert, wenn der hydrostatische Druck in den afferenten Arteriolen der Glomeruli unter einen kritischen Wert sinkt. Nach dem Mechanismus des Druckabfalls lassen sich 2 Kategorien von sekundärem Aldosteronismus unterscheiden:

- **Sekundärer Aldosteronismus durch arterielle Hypovolämie:** Kommt vor bei:
  - Krankheiten mit ausgedehnten Ödemen (Leberzirrhose, nephrotisches Syndrom)

  - Herzinsuffizienz
  - starken extrarenalen Flüssigkeits- und Salzverlusten
  - diuretischer Therapie.
- **Sekundärer Aldosteronismus durch renovaskuläre Perfusionsstörung:** Ursache ist eine renovaskuläre Hypertonie, die ausgelöst werden kann durch:
  - ein- oder doppelseitige Nierenarterienstenose
  - arterioläre Nephrosklerose
  - profunde renale Vasokonstriktion in der akzelerierten Phase der Hypertonie.

Kardiovaskuläre Schäden durch Aldosteron: Da die Plasmakonzentrationen des Aldosterons häufig höher sind als beim primären Aldosteronismus (bis zum 20fachen des Normalwertes) kommt es in schweren Fällen, besonders bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz zur Fibrose peripherer Gefäße und des Myokards sowie zur Proteinurie. Bei der Herzinsuffizienz trägt der verzögerte Abbau des Hormons in der gestauten Leber zum Anstieg des Aldosteronspiegels bei.

Im Tierexperiment bewirkten Aldosteroninfusionen am Herzen zunächst eine Aktivierung proinflammatorischer Moleküle mit perivaskulären Makrophageninfiltraten und eine Entzündung, gefolgt von Zelltod, Fibrose und ventrikulärer Hypertrophie. Aldosteronantagonisten konnten diese Veränderungen verhindern, aber auch strenge Kochsalzrestriktion. Offenbar wirken Aldosteron und ein Salz-Load bei diesen Effekten zusammen.

Klinik. An einen sekundären Aldosteronismus ist zu denken, wenn eine Hypertonie oder Ödeme und Volumenmangel vorliegen.

Diagnostik.
Laboruntersuchung: Hypokaliämie, Alkalose, moderater bis schwerer Anstieg der Reninaktivität und des Aldosteronspiegels im Plasma.

Therapie. Der Einsatz von Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Systems erfolgt vor allem bei der Hypertonie (▶ Kap. 1.4.7), der Herzinsuffizienz (▶ Kap. 1.9.6) und bei Nierenkrankheiten, speziell bei der diabetischen Nephropathie (▶ Kap. 3.6.1) und auch bei Aszites. Meistens steht die Herabsetzung der Angiotensin-II-Wirkung im Vordergrund. Mit der Drosselung der gesteigerten Aldosteronbildung wird deren antagonistischer Effekt auf die Diuretika ausgeschaltet.

6.3.9 Kongenitale adrenale Hyperplasie

Definition. ACTH-induzierte Hypertrophie der Nebennieren durch genetisch bedingte Enzymdefekte der Cortisolsynthese, die eine Herabsetzung der Feedbackhemmung der ACTH-Sekretion bewirken. Gleichzeitig kann die Aldosteronsynthese defizitär sein, während die Sekretion der adrenalen Androgene unter der stimulierenden Wirkung des ACTH abnorm gesteigert ist und beim weiblichen Geschlecht zur Virilisierung führt (adrenogenitales Syndrom).

21-Hydroxylase-Mangel

Vorkommen und Häufigkeit. Mit einem Anteil von 90% die häufigste Form der kongenitalen adrenalen Hyperplasie (CAH). In westlichen Ländern wird 1 Fall auf 500–15000 Lebendgeburten beobachtet, in einigen Regionen ist die Inzidenz wesentlich höher, bei Eskimos 1:300.

Pathogenese. Das Schema der adrenalen Steroidgenese (◘ Abb. 6.34) macht die Auswirkungen der Enzymdefekte verständlich. Es zeigt, dass ein Defekt der 21-Hydroxylase in der Zona fasciculata und der Zona reticularis die Umwandlung von 17-Hydroxyprogesteron in 11-Desoxycortisol und damit die Cortisolsynthese partiell blockiert. Die gemeinsamen Vorstufen werden in die gesteigerte adrenale Androgensynthese umgeleitet. Zusätzlich kann in der Zona glomerulosa die Umwandlung von Progesteron in 11-Desoxycorticosteron und damit die Aldosteronsynthese gestört sein. Der rezessiv erbliche Defekt betrifft das Gen CYP21 am Chromosom 6.

Klinik. Es sind 3 Erscheinungsformen zu unterscheiden:
- **Einfaches adrenogenitales Syndrom (AGS):** Virilisierung weiblicher Feten schon in utero (adrenogenitales Syndrom). Bei der Geburt ist das äußere Genitale intersexuell (Labienfusion, vergrößerte Klitoris). Bei Knaben wird die Diagnose in früher Kindheit gestellt (Schambehaarung, beschleunigtes Wachstum, vorzeitiger Epiphysenschluss und Kleinwuchs, falls keine Therapie erfolgt). Kein Aldosteronmangel.
- **AGS mit Salzverlust:** Neben der Cortisolsynthese ist auch die des Aldosterons gestört. Kurz nach der Geburt tritt neben den Zeichen des Virilismus in 60–80% der Fälle ein schweres Salzmangelsyndrom auf mit Exsikkose, Hyperkaliämie und Hypotonie. In den übrigen Fällen wird ein schwerer Salzmangel durch gesteigerte Reninsekretion verhindert.
- **Spätmanifestes AGS (Late-Onset-AGS):** Bei männlichen Jugendlichen vorzeitige Schambehaarung, manchmal vergrößerte Testes durch ektopisches Nebennierengewebe. Bei jungen Frauen Hirsutismus, primäre oder sekundäre Amenorrhö oder anovulatorische Infertilität. Das klinische Bild ähnelt dem polzystischen Ovarsyndrom, bei dem Androgene von den Ovarien vermehrt gebildet werden.

Diagnostik. Klinische Zeichen und erhöhte Serumwerte von DHEA-S, Androstendion und 17-OH-Progesteron.

Therapie. Substitution mit Cortisol, gegebenenfalls auch mit dem Mineralokortikoid Fludrocortison. Überdosierungen sind dabei sorgfältig zu vermeiden.

11β-Hydroxylase-Mangel

Vorkommen und Häufigkeit. Betrifft 7% der Fälle von kongenitaler adrenaler Hyperplasie. Inzidenz: Ein Fall auf 100.000 Lebendgeburten, in Israel höher (1 auf 30.000).

Pathogenese. Dieser Enzymdefekt betrifft die Zona fasciculata und die Zona reticularis, so dass die Umwandlung von 11-Desoxycortisol in Cortisol und die Umwandlung von 11-Desoxycorticosteron (DOC) in Corticosteron partiell blockiert ist (siehe ◘ Abb. 6.34). Die defizitäre Cortisolsynthese induziert eine gesteigerte ACTH-Sekretion, durch die eine Stimulation der Androgenproduktion erfolgt und ein Aufstau von DOC, der zu einem Mineralokortikoidexzess führt. Die Aldosteronsynthese in der Zona glomerulosa ist nicht blockiert. Der rezessiv übertragene Defekt betrifft das Gen CYP11B1 am Chromosom 8q24.3.

Klinik. In schweren Fällen liegt bei der Geburt ein Virilismus vor, während leichtere Defekte erst in der Kindheit oder bei jungen Erwachsenen zu Symptomen der Virilisierung führen. Durch die gesteigerte Bildung von DOC kommt es zur Hypertonie.

Diagnostik. Im Serum sind 11-Desoxycorticosteron und DOC erhöht.

Therapie. Mit der Substitution von Cortisol normalisiert sich die ACTH-Sekretion und damit auch die Synthese von DOC. Gleichzeitig wird die Suppression der Reninaktivität aufgehoben.

17α-Hydroxylase-Mangel

Vorkommen und Häufigkeit. Bisher wurden weniger als 150 Fälle mitgeteilt.

Pathogenese. Der rezessiv übertragene genetische Defekt betrifft ein Enzym, das zwei Funktionen hat, 17-Hydroxylation und 17,20-Lyaseaktivität. Durch letztere wird auf dem Syntheseweg zu den Sexualhormonen an C17 die Seitenkette abgespalten. Es resultiert eine Synthesestörung für Cortisol, adrenale Androgene und auch der Gonadensteroide, da das Enzym zugleich in den Gonaden defekt ist. Aldosteron wird normal, DOC jedoch vermehrt gebildet, so dass es zum Mineralokortikoidexzess kommt. Das mutierte Gen CYP17 ist am Chromosom 10q24.3 lokalisiert.

Klinik. Die Diagnose wird gewöhnlich zum Zeitpunkt der Pubertät gestellt, wenn sich die Patienten mit Hypertonie, Hypokaliämie und Hypogonadismus präsentieren. Weibliche Patienten haben eine primäre Amenorrhö und keine sekundären Geschlechtsmerkmale. Männliche Patienten weisen einen kompletten Pseudohermaphroditismus auf, mit weiblichem äußeren Genitale, aber keinem Uterus und keinen Tuben. Die intraabdominalen Hoden sollten entfernt werden, da die Patienten gewöhnlich als Mädchen großgezogen wurden.

Therapie. Durch Substitution mit Cortisol wird die DOC-Überproduktion gedrosselt und der Blutdruck gesenkt. Gonadensteroide sind lebenslang zu ersetzen.

3β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Mangel

Total oder partiell blockiert ist bei diesem seltenen Enzymdefekt die Umwandlung von Pregnenolon in Progesteron, von 17-OH-Pregnenolon in 17-OH-Progesteron und von DHEA in Androstendion. Er ist auch in den Gonaden vorhanden, so dass eine Synthesestörung für Cortisol, Aldosteron, Androgene und Östrogene resultiert. Die Nebennieren produzieren als einziges biologisch aktives Steroid das schwache Androgen DHEA und sein Sulfat, beide in gesteigerten Mengen. Der Erbgang ist autosomal-rezessiv.

Klassische Form: Schwere NNR-Insuffizienz mit Cortisol- und Aldosteronmangel und ein intersexuelles äußeres Genitale sind die Leitsymptome. Das weibliche Genitale ist durch den DHEA-Exzess virilisiert, das männliche durch den pränatalen Testosteronmangel unvollständig entwickelt. Bei beiden Geschlechtern ist die Pubertätsentwicklung durch den Mangel an Keimdrüsenhormonen gestört. Im Serum sind die Konzentrationen von Pregnenolon, 17-OH-Pregnenolon und DHEA erhöht. Trotz Substitution mit Cortisol und Mineralokortikoiden sterben die meisten Betroffenen schon im Kindesalter.

Nichtklassische Form: Bedingt durch Enzymdefekte mit nur partiellem Funktionsausfall und erhaltener Aldosteronproduktion. Die äußeren Genitalien sind bei der Geburt normal. In der Pubertät weisen die Mädchen Klitorismegalie, Hirsutismus und primäre Amenorrhö auf, die Knaben Gynäkomastie und Hypospadie.

6.3.10 Glukokortikoidtherapie

Therapeutische Effekte

Viel häufiger als zur Substitution des Cortisolmangels bei Nebenniereninsuffizienz und kongenitalen Enzymdefekten werden Glukokortikoide bei der Behandlung vieler anderer Krankheitszustände eingesetzt, hauptsächlich bei Autoimmunkrankheiten (Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis u.a.), Allergien (Asthma bronchiale u.a.), chronisch entzündliche Darmkrankheiten (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) und gegen Abstoßungsreaktionen nach Transplantationen. Pharmakologisch genutzt werden dabei hauptsächlich folgende der bereits ausführlich beschriebenen Wirkungen (▶ Kap. 6.3.1):

- **Kreislaufstabilisierung:** Steigerung der Ansprechbarkeit der Gefäße auf physiologische Pressorsubstanzen (Noradrenalin).
- **Entzündungshemmung:** Hemmende Wirkung auf fast alle Komponenten der Entzündungsreaktion.
- **Immunsuppression:** Hemmung der zellulären und in geringerem Maße auch der humoralen Immunantwort. Unterdrückung der entzündlichen Folgen von Antigen-Antikörper-Reaktionen und zellulären Immunreaktionen.

- **Proliferationshemmung:** Erstreckt sich auf lymphatisches Gewebe, Bindegewebe und Epithel, aber auch auf Knochengewebe und Körperwachstum.

Prinzipiell kurieren Glukokortikoide die primären Krankheitsprozesse nicht, sondern unterdrücken nur deren Manifestationen. Jedoch wird dadurch bis zur spontanen Remission oder bis zum Wirksamwerden kausaler Therapien Zeit gewonnen. Langfristige symptomatische Glukokortikoidtherapie kann erforderlich werden, wenn die Primärerkrankung inkurabel ist. Mit der Dosis und Anwendungsdauer steigt das Risiko der Nebenwirkungen. Der zelluläre Wirkungsmechanismus der Glukokortikoide bedingt, dass die meisten therapeutischen Effekte erst nach mehrstündiger Latenz einsetzen und das Absetzen der Hormone einige Zeit überdauern.

Indikationen für Glukokortikoide

Siehe Tab. 6.12.

Komplikationen der Glukokortikoidtherapie

Schäden durch chronischen Glukokortikoidexzess

Cushing-Habitus: Vollmondgesicht, Büffelnacken und Stammfettsucht, vermehrte Lanugobehaarung, aber ohne Hirsutismus und andere Androgeneffekte.

Osteoporose und aseptische Knochennekrose: Prophylaxe der Knochenatrophie durch Gaben von Calciumsalzen (500–1000 mg/Tag) und Vitamin D_3 (500–1000 IE/Tag), bei länger dauernder und höher dosierter Therapie zusätzlich Biphosphonate (Risedronsäure).

Hautveränderungen: Ekchymosen, Atrophie.

Myopathie: Gewöhnlich erst nach Wochen und Monaten, zuerst die proximalen Extremitätenmuskeln befallend. Keine Erhöhung der CPK und der SGOT. Reversibel durch körperliches Training.

Wachstumsstillstand: Bei Kindern und Jugendlichen.

Katarakt: Cortisonstar bei Kindern mit feinen subkapsulären Trübungen in der hinteren Linsenrinde. Bei rechtzeitigem Absetzen reversibel.

Hyperglykämie, Glukosurie: Verschlechterung einer schon bestehenden diabetischen Stoffwechselstörung durch Erhöhung der Insulinresistenz.

Hypertonie und Flüssigkeitsretention: Nur durch Glukokortikoide mit mineralokortikoider Wirkung.

Infektionen: Herabsetzung der Infektresistenz gegen Erreger aller Art (Viren, Bakterien, Pilze, Parasiten). Am häufigsten sind Infektionen durch gramnegative Erreger und Pilze. Besondere Gefährdung durch Reaktivierung einer Tuberkulose.

Tabelle 6.12. Beispiele für die Indikation von Glukokortikoiden

Akute bedrohliche Krankheitszustände	Systemischer Lupus erythematodes Panarteriitis nodosa Arteriitis temporalis (Riesenzellarteriitis) Wegener-Granulomatose Status asthmaticus allergische Reaktionen (Urticaria, Glottisödem, Arzneimittelunverträglichkeiten) thrombopenische Purpura immunhämolytische Anämien, Lymphoblastenleukämie akute Colitis ulcerosa und Enteritis regionalis Crohn subakute granulomatöse Thyreoiditis rheumatische Karditis Postinfarkt- und Postkardiotomiesyndrom Anaphylaktischer Schock und Kollaps subakute Leberdystrophie Transplantatabstoßungsreaktionen
Chronische Krankheitszustände	Polymyalgia rheumatica Dermatomyositis chronischer Lupus erythematodes rheumatoide Arthritis Sarkoidose Bronchialasthma atopische Dermatitis Psoriasis bestimmte Formen des nephrotischen Syndroms

Tabelle 6.13. Relative Potenzen der Glukokortikoide

Substanz	Potenz der Gluko-kortikoide	Potenz der Mineralo-kortikoide
Cortisol	1	1
Cortison	0,8	0,8
Prednison	4	0,8
Prednisolon	4	0,8
6α-Methylprednisolon	5	0,5
Triamcinolon	5	0
Betamethason	25	0
Dexamethason	25	0

Peptische Ulzera: Erhöhung des Erkrankungsrisikos auf das Doppelte gegenüber Normalpersonen. Auch Pankreatitiden kommen vor.

Psychische Störungen: Euphorie, agitierte Depressionen und schizophrene Schübe bei individueller Disposition.

Ausfallserscheinungen beim Absetzen der Glukokortikoide

Nach Beendigung einer längeren Glukokortikoidtherapie bleibt die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse für Wochen oder Monate mehr oder weniger stark supprimiert. In dieser Zeit kann es, insbesondere unter Stressbelastungen wie Infektionen, Traumen und Operationen, zur sekundären NNR-Insuffizienz kommen.

> **Bei plötzlicher Dosisreduzierung der Glukokortikoide wird ein Steroidentzugssyndrom beobachtet, dass durch Anorexie, Müdigkeit, Schwäche, allgemeines Krankheitsgefühl, Kopfschmerz, Fieber und Desquamation der Haut gekennzeichnet und schwer von einem Rezidiv des Grundleidens zu unterscheiden ist.**

Anders als bei der sekundären NNR-Insuffizienz ist die physiologische Dosis nicht unterschritten. Die Pathogenese ist ungeklärt. Man vermutet eine relative Glukokortikoidresistenz. Unter vorübergehender Dosiserhöhung klingt das Syndrom ab.

Prinzipien der praktischen Durchführung

Strenge Indikationsstellung. Für die Dosierung gibt es Empfehlungen, die bei den einzelnen Krankheitszuständen angegeben werden. Die effektive Dosis ist im Einzelfall zu ermitteln. Die Initialdosis beträgt für Prednison häufig 20–40 mg/Tag, doch können – wie beim Lupus erythematodes – hohe Initialdosen (z.B. 1 mg/kg KG und darüber) notwendig sein. Unter langsamer Dosisreduzierung geht man auf die Erhaltungsdosis zurück. Die Cushing-Schwelle liegt etwa bei 5 mg Prednison pro Tag. Das ist eine Dosierung, die in der Langzeitbehandlung häufig ausreicht. Entsprechend dem zirkadianen Rhythmus der Cortisolsekretion sollte die gesamte Tagesdosis morgens verabreicht und in der Langzeitbehandlung wenn möglich nur jeden 2. Tag geben werden. Dadurch wird einer Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Achse entgegen gewirkt. Das Absetzen hat, insbesondere nach höher dosierter Langzeitbehandlung, schrittweise zu erfolgen, um einer sekundären NNR-Insuffizienz vorzubeugen. Viele Patienten mit supprimierter Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Achse bleiben symptomfrei, sind aber bei Stressbelastungen mit erhöhtem Glukokortikoidbedarf gefährdet, da dieser nicht gedeckt werden kann. Zuerst normalisiert sich die basale, danach die stressinduzierte maximale Sekretionsrate des Cortisols. Dieser spontane Prozess lässt sich weder mit ACTH noch mit CRH beschleunigen, weil zur Normalisierung der Achsenfunktion die Wiederaufnahme der endogenen CRH- und ACTH-Sekretion erforderlich ist. Zur Überprüfung der Achsenfunktion in der Absetzphase können die morgendliche Cortisolkonzentrationsmessung und ein ACTH-Stimulationstest dienen.

Potenzen der Glukokortikoide

Die synthetischen Glukokortikoide haben eine größere Affinität zum Glukokortikoidrezeptor der Zellen als das Cortisol. Entsprechend niedriger sind ihre Äquivalenzdosen. Sie werden außerdem langsamer metabolisiert, wodurch sich ihre Wirkungsdauer verlängert. Am längsten wirken die intramuskulär oder intraartikulär applizierbaren Depotpräparate mit dem Steroid in kristalliner schwer löslicher Form. Ein weiterer Unterschied zum Cortisol ist die deutlich geringere Affinität der synthetischen Derivate zum Mineralokortikoidrezeptor. Da ihre natriumretinierende Wirkung deshalb schwächer bzw. zu vernachlässigen ist, werden sie in der Pharmakotherapie dem Cortisol vorgezogen. Nur bei der Substitutionstherapie der primären NNR-Insuffizienz ist Cortisol das Mittel der Wahl, weil hier seine mineralokortikoide Aktivität benötigt wird, um Mineralokortikoide einzusparen. In der Tab. 6.13 sind die auf Cortisol bezogenen relativen Potenzen der gebräuchlichen Glukokortikoide zusammengestellt.

6.4 Krankheiten der männlichen Keimdrüsen

Funktionen der Testes
Androgensekretion
Östrogensekretion
Spermatogenese

Regulation der Testesfunktionen
Hypothalamus-Hypophysen-Leydig-Zellen-Achse
Hypothalamus-Hypophysen-Sertoli-Zellen-Achse
Hormonale Steuerung der Spermatogenese



Klinik des Androgenmangels
Androgendefizit in der Fetalperiode
Androgendefizit in der Pubertät
Androgendefizit nach der Pubertät

Krankheiten
Primärer Hypogonadismus
Sekundärer Hypogonadismus
Hodentumoren

6.4.1 Funktionen der Testes

Androgensekretion

Bildungsort und Biochemie der Androgene: Biosynthese und Sekretion der Androgene obliegt den Leydig-Zellen im Interstitium zwischen den Samenkanälchen. Hauptsekretionsprodukt ist das Testosteron (95%). Daneben werden kleine Mengen von Dihydrotestosteron (DHT), DHEA und Androstendion sezerniert.

Zellulärer Metabolismus und Wirkungsmechanismus der Androgene: Testosteron gelangt durch passive Diffusion in seine Zielzellen und reagiert hier analog den Nebennierensteroiden mit einem spezifischen Androgenrezeptor. Der Testosteron-Rezeptor-Komplex induziert durch Einwirkung auf die DNA des Zellkerns die Synthese von Proteinen sowie Wachstums- und Differenzierungsvorgänge. Sein Effekt hängt von der Art und Funktion des Zielgewebes ab. In vielen Geweben ist Dihydrotestosteron (DHT), ein Metabolit des Testosterons, das aktive androgene Hormon. DHT wird in seinen Zielzellen durch die hier vorhandene 5α-Reduktase aus Testosteron gebildet und reagiert mit dem gleichen Rezeptor wie Testosteron (Abb. 6.41). Seine androgene Wirkung ist jedoch 2,5-mal größer und erstreckt sich auf die Entwicklung des äußeren Genitale und der sekundären Geschlechtsmerkmale (Bartwuchs, Talgproduktion, Behaarung). Bei angeborenem Mangel an 5α-Reduktase bleibt die Entwicklung des äußeren Genitale aus. In manchen Geweben (Fettgewebe, Haarfollikel, Leydig- und Sertolizellen, Leber, spezifische Stellen des Gehirns) wird Testosteron durch das Enzym Aromatase in Östradiol umgewandelt, das mit den Östrogenrezeptoren der Zellen in Reaktion tritt. Es hat eine 200-mal stärkere Hemmwirkung auf die hypophysäre Gonadotropinsekretion als Testosteron. Einige Wirkungen des Testosteron werden nicht durch Androgen- und Östrogenrezeptoren vermittelt. Ein solcher Rezeptor-unabhängiger Mechanismus führt zur Stimulation der mikrosomalen Proteinsynthese in der Leber. Der Abbau der Androgene zu inaktiven Metaboliten findet in der Leber und in den peripheren Geweben statt. Die Inaktivierung durch die Leber erklärt die Unwirksamkeit oral zugeführten Testosterons, von dem nur ein kleiner Anteil den großen Kreislauf erreicht.

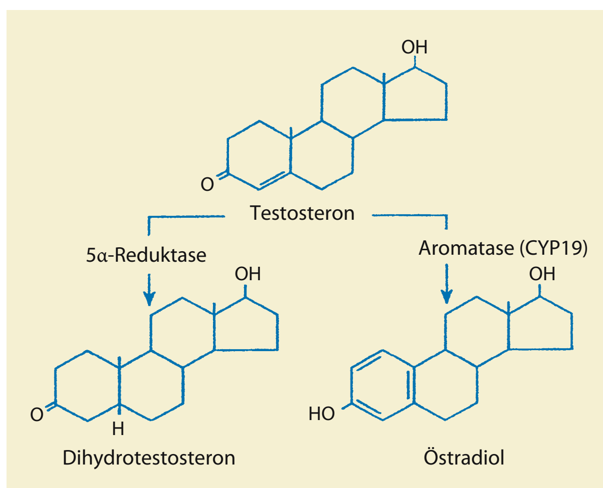


Abb. 6.41. Struktur der Sexualhormone

Physiologische Androgenwirkungen: Nach dem **Wirkungsort** lassen sich die folgenden **2 Kategorien** organspezifischer Effekte unterscheiden, der molekulare Wirkungsmodus (Reaktion des Androgens mit dem Androgenrezeptor) ist in beiden der gleiche:

- **Spezifische androgene Effekte:** Beim männlichen Fetus Differenzierung des Wolff-Ganges (in Nebenhoden und Ductus deferens) und Entwicklung des äußeren Genitale. Dabei erfolgt die Stimulation der Leydig-Zellen durch das plazentare Choriongonadotropin. In der Neonatalperiode erfolgen prägende Einflüsse auf das Gehirn. Danach findet bis zum Beginn der Pubertät im 12. Lebensjahr keine Testosteronproduktion statt. In der Adoleszenz (12.–21. Lebensjahr) steigt die Testosteronkonzentration des Plasmas bis zum 17. Lebensjahr auf die Werte des erwachsenen Mannes. Induziert werden Wachstumsbeschleunigung (Zusammenwirken mit GH) und Abschluss des Wachstums durch Verschluss der Epiphysenfugen, Ausreifung des äußeren Genitale (Penis, Skrotum, Prostata, Samenblasen), Stimulation des Samenepithels zur Spermiogenese (Zusammenwirken mit FSH), Vergrößerung des Kehlkopfes und Verdickung der Stimmbänder, Stimulation von Bartwuchs, viriler Achsel-, Körper- und Schambehaarung, ferner von Libido und Potenz, auch von aggressivem Verhalten. Der Plasmatestosteronspiegel sinkt erst in der 7. Dekade ab.
- **Anabole Effekte:** Steigerung des Muskelansatzes unter Stickstoffretention. Erklärt den Unterschied der Muskelmasse zwischen Mann und Frau. Der Effekt auf die Muskulatur ist ausgeprägt, wenn Knaben vor der Pubertät, Männer mit Hypogonadismus und Frauen mit Testosteron oder anabolen Steroiden behandelt werden. Bei erwachsenen Männern sind die Androgenrezeptoren in der Muskulatur gesättigt. Zu den anabolen Wirkungen gehören eine Dickenzunahme der Haut und eine Steigerung der Erythropoese, auf die der höhere Hämatokritwert des Mannes zurückzuführen ist. Androgen-

überschüsse bewirken eine abnorme Steigerung der Talgsekretion mit Tendenz zur Akne vulgaris. Überdosierten Anabolika wird ein antikataboler Effekt zugeschrieben und eine Verbesserung der Trainingstoleranz. Alle sog. Anabolika wirken obligatorisch auch androgen, d.h. bei Frauen virilisierend.

Östrogensekretion

Im männlichen Organismus werden täglich 40–50 μg Östradiol gebildet. Etwa 10 μg davon sezernieren die Hoden, wo Östradiol in den Sertolizellen und in den Leydig-Zellen aus Testosteron entsteht (■ Abb. 6.41) und die Testosteronsynthese durch eine Hemmwirkung moduliert. Etwa 30 μg der Tagesmenge des Östradiols entstammen der Aromatisierung des Testosterons in Geweben außerhalb des Hodens (Hauptquelle Fettgewebe). DHT kann nicht zu Östradiol aromatisiert werden. Östradiol hemmt auf hypothalamischer und hypophysärer Ebene die LH-Sekretion.

Spermatogenese

Die Samenzellbildung erfolgt in den Samenkanälchen des Hodens, die von einer Basalmembran aus Bindegewebefasern umgeben sind. Unter der Basalmembran liegt ein mehrschichtiges Keimepithel aus Stammsamenzellen, den Spermatogonien, die sich vermehren und einen Entwicklungsprozess bis zu den reifen Spermatozoen durchlaufen. Dabei nimmt in der Tubuluswand der Reifegrad der Entwicklungsstufen lumenwärts zu. Unterhalb des Keimepithels liegen die nutritiven Zwecken dienenden Sertoli-Zellen, die mit ihren Plasmafortsätzen die Zellen der Spermiogenese eng umschließen (▶ Kap. 6.1.1).

6.4.2 Regulation der Testesfunktionen

Hypothalamus-Hypophysen-Leydig-Zellen-Achse

Das hypothalamische Gonadotropin-Releasinghormon (GnRH) setzt in der Hypophyse das Gonadotropin LH frei, das die Leydig-Zellen zur Sekretion von Testosteron stimuliert. GnRH und LH unterliegen der Feedbackhemmung durch Testosteron und DHT (▶ Kap. 6.1).

Hypothalamus-Hypophysen-Sertoli-Zellen-Achse

Ebenfalls durch GnRH stimuliert sezerniert die Hypophyse das Gonadotropin FSH, das an den Sertolizellen angreift. Diese bilden ein heterodimeres Peptid aus einer α- und β-Untereinheit, Inhibin genannt, das die FSH-Sekretion hemmt. Zu diesem Effekt trägt Testosteron bei. Ein Dimer aus zwei β-Untereinheiten, als Activin bezeichnet, hat einen stimulierenden Einfluss auf die hypophysäre FSH-Sekretion.

Hormonale Steuerung der Spermatogenese

Die Samenbildung erfordert in den Testes das Zusammenwirken von LH, FSH und Testosteron. Aber auch das Wachstumshormon und das vor Ort gebildete Östrogen sind beteiligt.

6.4.3 Klinik des Androgenmangels

Androgendefizit in der Fetalperiode

Kompletter Ausfall der Androgenwirkung beim genetisch männlichen Feten (XY) führt zur Ausbildung eines weiblichen äußeren Genitale. Die Entwicklung des Nebenhodens und des Ductus deferens bleibt aus, während die Testes angelegt werden. Bei partiellem Androgendefizit kommt es zur unvollständigen Virilisierung des äußeren Genitale (Pseudohermaphroditismus masculinus) mit allen Übergangsformen zwischen femininer und maskuliner Ausprägung des äußeren Genitale (Skrotum bifidum von labienartigem Aussehen, klitorisähnlicher Phallus, Sinus urogenitalis mit blind endender Vagina).

Androgendefizit in der Pubertät

Unterentwicklung des Genitale: Penis und Testes behalten ihre präpubertäre Größe, das Skrotum bleibt unterentwickelt, glatt und unpigmentiert, die Prostata klein.

Fehlen der sekundären Geschlechtsmerkmale: Pubesbehaarung vom femininen Typ, fehlende oder spärliche Axillarbehaarung, kein Bartwuchs, keine Glatze, Stirnhaargrenze an den Schläfen nicht zurückweichend, Stimme ungebrochen. Ausbleiben von Libido und Potenz.

Unterentwicklung der Skelettmuskulatur: Wegfall der anabolen Androgenwirkung.

Eunuchoider Hochwuchs: Unterlänge überwiegt die Oberlänge (Stehriese und Sitzzwerg), lange Extremitäten (Offenbleiben der Epiphysenfugen), schmale Schultern, breites Becken mit Fettansatz.

Osteoporose: Wirbelsäulenverkrümmung, Senkfüße, Genua vara.

Hautveränderungen: Faltenreiche dünne Haut, zerknittertes Aussehen, Pigmentarmut, keine Bräunung durch UV-Licht.

Psyche: Passivität, Verstimmungen, Launenhaftigkeit, Infantilismus. Der präpubertär hypogonadale Mann empfindet den Ausfall der Geschlechtsfunktion nicht als Mangel.

Androgendefizit nach der Pubertät

Rückgang der Axillar- und Körperbehaarung, Nachlassen des Bartwuchses. Die Pubes bleiben meistens vom virilen Typ. Prostata- und Samenblasenatrophie. Die Haut wird dünner und glatter. Gynäkomastie kann vorkommen. Normale Körperproportionen, jedoch Tendenz zur Osteoporose. Verlust von Libido und Potenz. Wegen der essenziellen Rolle des Testosterons für die Spermatogenese resultieren auch Fertilitätsstörungen.

6.4.4 Primärer Hypogonadismus

Definition. Erkrankungen mit primärer Unterfunktion der Testes oder Unwirksamkeit der gebildeten Androgene wegen Rezeptormangels der Zielorgane. Da die Gonadotropinsekretion durch den Wegfall der Feedbackhemmung in der Regel gesteigert ist,

wird auch die Bezeichnung hypergonadotroper Hypogonadismus verwendet.

Chromosomale Erkrankungen

Klinefelter-Syndrom

Ätiologie. Ein zusätzliches X-Chromosom (Karyotyp 47,XXY mit den seltenen Varianten 48,XXYY, 48,XXXY und 49,XXXXY oder dem Mosaiktyp 46,XY,47,XXY). Mit 1 Fall auf 500 Männer ist die Häufigkeit beträchtlich. Das überzählige X-Chromosom verkürzt die Lebensdauer der Spermatogonien, die bis zum Pubertätsbeginn abgestorben sind, so dass eine Infertilität resultiert. Die Androgenproduktion der Leydig-Zellen ist auf durchschnittlich 50% der Norm herabgesetzt.

Klinik. Bis zur Pubertät bleibt die Erkrankung in der Regel unerkannt, weil die Größe von Testes und Penis bis dahin nur wenig hinter der Norm zurückbleibt. **Kardinalsymptome beim Erwachsenen**: Kleine feste Hoden (histologisch hyalinisierte, keimzellenfreie Tubuli), Azoospermie, mäßiger Großwuchs mit eunuchoiden Proportionen und Gynäkomastie (Abb. 6.42). FSH und LH im Serum sind stark erhöht bei subnormalem Testerosteronspiegel und erhöhter Östradiolkonzentration. Die klinischen Symptome des Androgenmangels sind variabel. Bartwuchs, axillare Behaarung und Pubes sind oft reduziert, ebenso die Penisgröße. Die Sexualfunktion ist bei 70% der Patienten herabgesetzt. In der zweiten Lebenshälfte kann es zur Osteoporose kommen.

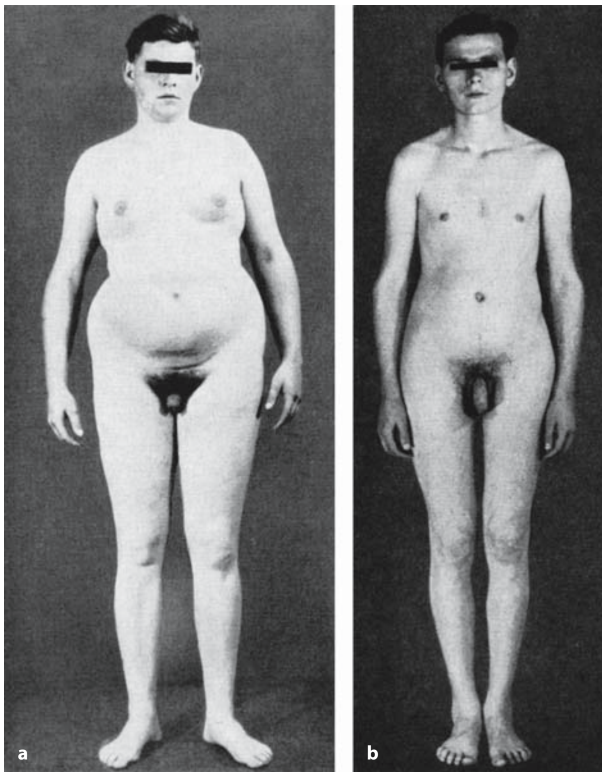


Abb. 6.42a, b. Primärer Hypogonadismus bei Klinefelter-Syndrom. **a** 19-jähriger adipöser Patient mit deutlicher Gynäkomastie, **b** 25-jähriger hagerer Patient mit geringer Gynäkomastie (aus A. Labhart: Klinik der Inneren Sekretion. Springer, Heidelberg 1957)

Diagnostik. Nachweis des überzähligen X-Chromosoms als Sexchromatin (Barr-Body) in den Zellen des Mundschleimhautabstrichs. Sicherung durch Chromosomenanalyse in Leukozyten oder Fibroblastenkulturen.

Therapie. Die Azoospermie ist irreversibel. Das Androgendefizit lässt sich durch Testosteroninjektionen ausgleichen. Bei störender Gynäkomastie chirurgische Brustverkleinerung.

XX-Mann-Syndrom

Ätiologie. Ursache ist ein Karyotyp 46,XX, bei dem das Testis-determinierende Gen (Tdf) vom kurzen Arm des Y-Chromosoms durch Translokation auf eines der X-Chromosome übertragen wurde.

Häufigkeit: 1:10000 Geburten.

Klinik. Die klinischen Symptome und die Hodenhistologie entsprechen denen des Klinefelter-Syndroms. Die Patienten haben jedoch eine unterdurchschnittliche Körpergröße und relativ häufig eine Hypospadie.

Entwicklungsstörungen

Noonan-Syndrom

Definition. Autosomal-dominant erbliche Erkrankung mit männlichem Phäno- und Karyotyp, jedoch Kryptorchismus und Keimzellenaplasie sowie reduzierter Funktion der Leydig-Zellen. Mutiert ist das Gen PTPN11 auf dem Chromosom 12.

Häufigkeit. 1 Fall auf 2500 Lebendgeburten (50% sporadisch).

Klinik. Kennzeichnend sind zusätzliche somatische Fehlbildungen wie beim Turner-Syndrom (Gonadendysgenesie, 45,XO): Kleinwuchs, greisenhafte Gesichtszüge, Pterygium colli, Cubitus valgus, schildförmiger Brustkorb, Lymphödem an Händen und Füßen. Hinzu kommt eine schwere Pulmonalstenose.

Kongenitale Anorchie

Definition. Fehlen beider Hoden zum Zeitpunkt der Geburt bei männlichem äußeren Genitale (mit leerem Skrotum) und männlichem Karyotyp.

Ätiologie und Pathogenese. Sie sind ungeklärt. Während der Entwicklung des äußeren Genitale in der 8.–14. Schwangerschaftswoche muss Testosteron-bildendes Hodengewebe vorhanden gewesen sein. Man diskutiert einen Hodenverlust durch Torsion oder Störung des Gefäßanschlusses.

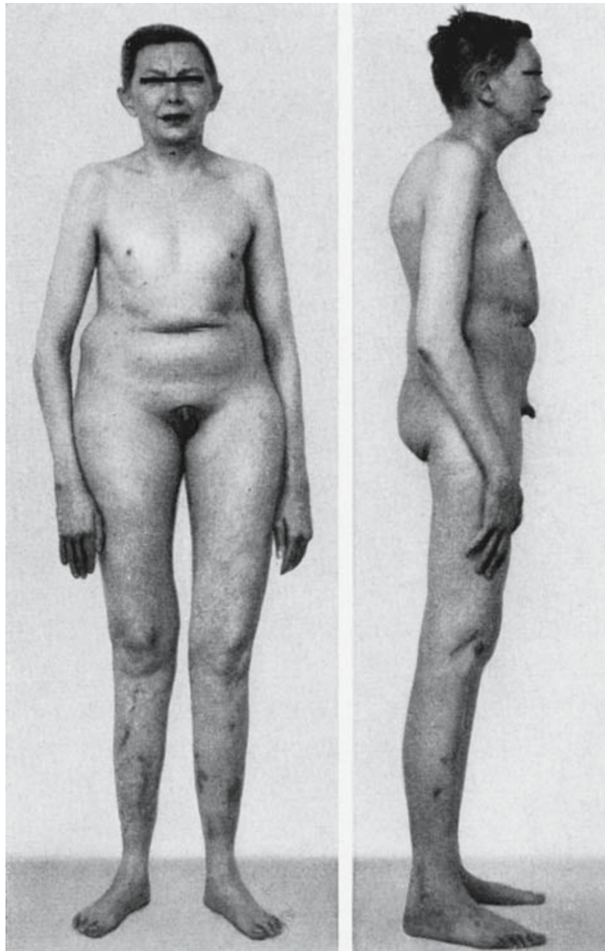


Abb. 6.43. 47-jähriger Patient mit eunuchoidem Körperbau bei kongenitaler Anorchie. Unterlänge > Oberlänge, kleiner biakromialer, großer bitrochanterer Durchmesser (aus A. Labhart: Klinik der Inneren Sekretion. Springer, Heidelberg 1957)

Klinik. Die klinischen Symptome gleichen denen der präpubertären Kastration und können durch rechtzeitige Androgensubstitution vermieden werden (Abb. 6.43). Bei leerem Skrotum, das in der Regel früh bemerkt wird, ist ein bilateraler Kryptorchismus auszuschließen.

Kryptorchismus

Definition. Abnorme Lage des Hodens durch unvollständigen oder atypischen Deszensus: Retentio testis abdominalis (Bauchhoden), Retentio testis inguinalis (Leistenhoden) oder Dystopia testis (atypische Lage im subkutanen Gewebe des Oberschenkels oder Dammes).

Häufigkeit. Bei termingerecht Geborenen beträgt sie 2–3%, nach dem ersten Lebensjahr nur noch 1%, sinkt aber bis ins Erwachsenenalter nicht viel weiter ab. Folglich ist mit einem spontanen Deszensus nach dem ersten Lebensjahr nicht mehr zu rechnen. In 10–20% der Fälle ist der Kryptorchismus bilateral. Retentionen sind etwa zehnmal häufiger als Dystopien.

Ätiologie. Der Bandzug am unteren Hodenende (Gubernaculum testis) ist ein androgenabhängiges Gewebe. Partieller Gonadotropinmangel, Atrophie und Dysgenesie des Hodens sind vor allem beim bilateralen Kryptorchismus als Kausalfaktoren in Betracht zu ziehen. In der Mehrzahl der Fälle sind die retinierten Hoden jedoch histologisch zunächst normal. Als Hindernisse für den embryonalen Deszensus werden eine inadäquate Länge der A. testicularis oder des Ductus deferens, ein enger Leistenkanal bzw. äußerer Leistenring und mangelhafter intraabdominaler Druck erwogen.

> **Davon abzugrenzen ist als normale Variante der retrahierte Hoden (Wanderhoden), dessen Lage zwischen inguinal und skrotal wechselt und der leicht herabzuziehen ist. Normalerweise ist der Deszensus bei der Geburt beendet, bei Frühgeborenen in 25% der Fälle noch nicht.**

Funktionsstörungen und Komplikationen: Die höhere Temperatur im retinierten Hoden führt zur Schädigung der Keimzellen und des Samenepithels mit initialen histologischen Veränderungen schon vor dem dritten Lebensjahr. Unter der Gonadotropinstimulation in der Pubertät schreitet die Atrophie der Tubuli schnell fort, so dass 75% der Männer mit bilateralem Kryptorchismus infertil sind und erhöhte FSH-Konzentrationen im Serum haben. Auch bei unilateralem Kryptorchismus wird nicht selten eine Oligo- oder Azoospermie gefunden. Androgenmangel gehört nicht zum Bild des gewöhnlichen Kryptorchismus und weist auf eine primäre endokrine Störung hin. Nach Injektion von Choriongonadotropin steigt das Plasmatestosteron deutlich an, ein Effekt, der bei bilateraler Anorchie ausbleibt. Gegenüber skrotalen Hoden haben Leistenhoden ein 20fach und Bauchhoden ein 50fach höheres Risiko, maligne zu werden. Das Karzinomrisiko ist bei unilateralem Kryptorchismus auch für den deszendierten Hoden deutlich gesteigert und bleibt für den retinierten nach der Orchipexie bestehen.

Therapie. Die medikamentöse Therapie mit GnRH oder Choriongonadotropin kann gegen Ende des ersten Lebensjahres versucht werden (Erfolgsquote 23–38%). Bei Ausbleiben des Deszensus muss anschließend operiert werden. Der optimale Operationszeitpunkt für die Orchidopexie liegt zwischen 12. und 18. Lebensmonat. In in jedem Fall soll der Eingriff vor dem 10. Lebensjahr erfolgen. Der Wanderhoden bedarf keiner Therapie weil der Hoden später im Skrotum bleibt.

Enzym- und Rezeptordefekte

Defekte der Androgenbiosynthese

Sehr seltene, hauptsächlich in Inzuchtgebieten vorkommende Krankheiten:

- **Kombinierte Defekte der Androgen- und Cortisolsynthese:** Entstehen durch genetisch bedingten Mangel an folgenden Enzymen: 20,22-Desmolasekomplex, 17α-Hydroxylase oder 3β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase.
- **Isolierte Defekte der Androgensynthese:** Durch Mangel an 17,20-Desmolase oder 17β-Hydroxysteroid-Oxidoreduktase.
- **Isolierter Defekt der Dihydrotestosteronsynthese:** Durch Mangel an 5α-Reduktase, die Testosteron in DHT umwandelt.

Klinische Manifestationen: Bei weitgehendem Ausfall der Testosteronbiosynthese ist das äußere Genitale weiblich, bei partiellem Mangel unvollständig virilisiert. Da Karyotyp und Gonaden männlich sind, liegt in den Fällen mit intersexuellem äußeren Genitale ein Pseudohermaphroditismus masculinus vor. Der 5α-Reduktasedefekt blockiert nur die männliche Ausprägung der Zielorgane des Dihydrotestosteron (äußeres Genitale, Prostata, Kopf- und Gesichtshaar, Talgdrüsen).

Androgenresistenz

X-chromosomal übertragener partieller oder kompletter Defekt des Androgenrezeptors an den Zielorganen. Bei totalem Ausfall der Androgenwirkung entsteht das Bild der testikulären Feminisierung (äußerlich weibliche, gonadal und chromosomal männliche Individuen ohne Uterus und Sexualbehaarung mit Leisten- oder Bauchhoden). Durch den Rezeptordefekt an Hypophyse und Hypothalamus ist die Feedbackhemmung der LH-Sekretion gestört, so dass LH, Testosteron und Östradiol im Plasma ansteigen, während die vom Inhibin gesteuerte FSH-Konzentration normal bleibt. Bei partiellem Androgenrezeptormangel resultiert ein intersexuelles äußeres Genitale, bei leichtem Mangel ein männlicher Phänotyp mit Azoospermie als einzigem Symptom (wahrscheinlich eine relativ häufige Form der männlichen Infertilität).

Entzündungen

Mumpsorchitis

Beim Mumps im Pubertäts- und Erwachsenenalter kommt es in 20–30% der Fälle zur Komplikation der Orchitis, die meistens 7–10 Tage nach der Parotitis mit hohem Fieber und sehr schmerzhafter Hoden- und Nebenhodenschwellung einsetzt. Sie hinterlässt bei der Hälfte der Patienten eine progrediente Hodenatrophie mit Hyalinisierung der Tubuli und Dysfunktion der Leydig-Zellen. Bei bilateralem Hodenbefall (3–17%) resultieren daraus nach Jahren eine Oligo- oder Azoospermie mit Infertilität und eine herabgesetzte Androgenproduktion.

Autoimmunorchitis

Kommt beim familiären polyglandulärem Autoimmun-Syndrom Typ II (► Kap. 6.5.3) vor. Es werden Oligospermie, Antikörper gegen die tubuläre Basalmembran und gegen Spermien gefunden. Klinisch resultieren Infertilität und Androgenmangel. Isolierte Autoimmunorchitiden scheinen äußerst selten zu sein.

Gonadentoxine und ionisierende Strahlen

Pharmaka

Zytostatika, insbesondere die alkylierenden Substanzen und Ciclosporin schädigen das Keimepithel und können zur Infertilität führen. Auch die Androgenproduktion kann gehemmt werden (LH-Anstieg im Plasma). Das Antimykotikum Ketoconazol, Spironolacton und Cyproteron interferieren mit der Biosynthese der Androgene. Auch Tetracycline, Metronidazol, Digitoxin und Propranolol sowie die H_2-Blocker Cimetidin und Ranitidin können die Serumkonzentration des Testosteron senken.

Genussmittel

Alkohol und Marihuana inhibieren die Androgensynthese der Leydig-Zellen.

Gewerbliche und Umweltgifte

Schädigende Wirkungen haben Insektizide, Fungizide und Herbizide, Cadmium, Blei und vermutlich noch zahlreiche andere unbekannte Toxine. Die Keimzellen werden früher geschädigt als Sertoli-Zellen und Leydig-Zellen. Solche Noxen sind wahrscheinlich die häufigste Ursache der isolierten Keimzellenaplasie (Del-Castillo-Syndrom), das mit Azoospermie und erhöhtem Serum-FSH einhergeht, während die Androgenproduktion nur gering oder gar nicht gestört ist. Histologisch lassen sich in den nicht hyalinisierten Tubuli meistens nur Sertoli-Zellen nachweisen, daher auch die Bezeichnung **Sertoli-Zellen-Syndrom.**

Strahlenschädigung

Eine Hodenbestrahlung mit 0,15–0,20 Gy führt zur transitorischen Oligospermie. Eine Dosis von 0,20–0,30 Gy verursacht eine Azoospermie für 2 Jahre, während 5–6 Gy eine permanente Azoospermie zur Folge haben. Die Androgenbildung der Leydig-Zellen wird erst durch Dosen von 20–30 Gy definitiv ausgeschaltet.

Chronische Erkrankungen

Niereninsuffizienz (Dialysepatienten), Leberzirrhose, Sichelzellanämie und AIDS können zum primären Hypogonadismus führen.

6.4.5 Sekundärer Hypogonadismus

Definition. Erkrankungen mit primärer Herabsetzung der Gonadotropinsekretion und sekundärer Unterfunktion der Testes. Daher auch die Bezeichnung hypogonadotroper Hypogonadismus.

Hypothalamische Formen

Ursache ist in allen Fällen eine Verminderung oder ein totaler Ausfall der GnRH-Sekretion des Hypothalamus.

Hereditärer hypogonadotroper Eunuchoidismus

Kallmann-Syndrom: X-chromosomal übertragene Erbkrankheit mit einem Defekt der hypothalamischen GnRH-Bildung, assoziiert mit Anosmie oder Hyposmie. Mutiert ist das KAL-Gen am Chromosom Xp22.3, das für die richtige Platzierung der GnRH-Neuronen im Hypothalamus zuständig ist.

Klinisch imponiert ein eunuchoider Körperbau mit Gynäkomastie, Fettsucht, kleinem Penis und kleinen Hoden oder Kryptorchismus (Abb. 6.44). Manche Patienten haben zusätzlich eine Kiefer- oder Gaumenspalte und eine kongenitale Taubheit. Bei komplettem GnRH-Mangel sind die Plasmakonzentrationen von FSH und LH sehr niedrig, und die sexuelle Reifung bleibt ganz aus. Bei partiellem GnRH-Defizit wird die FSH-Sekretion begünstigt und damit eine Spermatogenese möglich, während die LH-Sekretion ungenügend bleibt. Diese Konstellation kann zum seltenen Typ des fertilen Eunuchen führen, der auch eine Anosmie aufweist. Neben den familiären gibt es sporadische Fälle von Kallmann-Syndrom mit der typischen Olfaktoriusschädigung und andere mit intaktem Geruchsorgan, sonst aber identischem klinischen Bild.

Eine **Langzeittherapie** mit humanem Choriongonadotropin und Testosteron kann die Pubertät, mitunter auch die Fertilität herbeiführen.

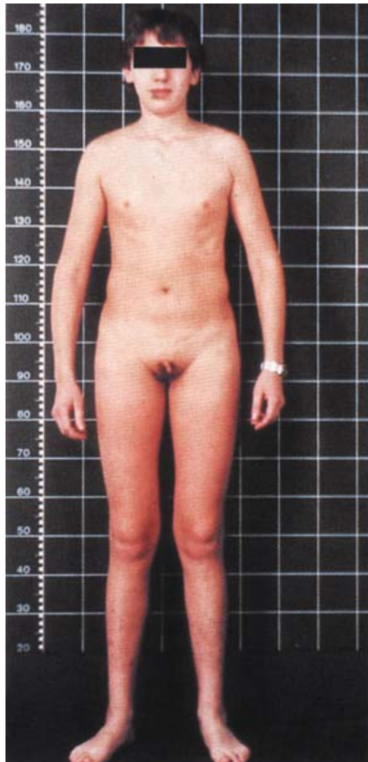


Abb. 6.44. Hypogonadotroper Hypogonadismus bei 18-jährigem Patienten mit Kallmann-Syndrom (aus N. Zöllner: Innere Medizin. Springer, Heidelberg 1992)

Prader-Labhart-Willi-Syndrom: Genetischer hypogonadotroper Hypogonadismus kombiniert mit Minderwuchs, Myatonie, Oligophrenie, Adipositas und Diabetes Typ 2. Erbgang autosomal-dominant; 70% der Fälle haben eine väterliche Deletion am Chromosom 15q11–q13.

Laurence-Moon-Biedl-Sydrom: Autosomal-rezessiv erblicher hypogonadotroper Hypogonadismus kombiniert mit spastischer Paraplegie, Retinitis pigmentosa, Adipositas, Poly- und Syndaktilie, Debilität und Innenohrschwerhörigkeit. Mutiert sind 6 Loci an 6 verschiedenen Chromosomen.

Erworbener hypogonadotroper Hypogonadismus

Vor der Pubertät führt der GnRH-Mangel zum Eunuchoidismus und Infantilismus, nach der Pubertät zum Androgenmangel und zur Infertilität. Als **Ursachen** kommen vor:

- **Läsionen des Hypothalamus:** Traumen, Tumoren, entzündliche Infiltrationen (Sarkoidose, Tuberkulose, Pilzinfektionen).
- **Unterernährung:** Herabsetzung der GnRH-Sekretion bei Anorexia nervosa, bei der auch die TSH-Sekretion gedrosselt wird. Nach Auffütterung ist die Störung reversibel. Auch Hunger aus anderen Gründen bewirkt ein Nachlassen der GnRH-Sekretion.
- **Leberkrankheiten:** Hypogonadismus durch gesteigerte Aromatisierung von Testosteron zu Östradiol, das die GnRH- und die LH-Sekretion über den Feedbackmechanismus hemmt.

Verzögerte Pubertät (Pubertas tarda)

Konstitutionell bedingte, oft familiär vorkommende Verspätung einer normal ablaufenden Pubertät. Kriterium ist bei Knaben das Erscheinen der Schambehaarung nach dem 16. Lebensjahr, das sich im Extremfall bis zum 24. Lebensjahr verzögern kann. Die betroffenen Knaben sind schon seit der frühen Kindheit im Längenwachstum und Knochenalter hinter den Altersgenossen um 1–3 Jahre zurückgeblieben, holen den Abstand aber im Allgemeinen später noch auf. Ursache ist der verspätete Beginn der hypothalamischen GnRH-Sekretion.

> **Die Abgrenzung der Pubertas tarda gegen einen hereditären oder idiopathischen Eunochoidismus ist schwierig und oft erst durch die Verlaufsbeobachtung möglich.**

Auf einen hereditären Defekt weisen Riechstörungen und begleitende, nicht die Gonaden betreffende Fehlbildungen hin. Langsamer Anstieg von LH und FSH im Plasma im Laufe von Monaten und das spontane Fortschreiten der sexuellen Reifung nach einer Initialbehandlung mit GnRH oder Choriongonadotropin, die man nach dem 17. Lebensjahr unternimmt, sprechen für eine Pubertas tarda.

Hypophysäre Formen

Ursache ist die Unfähigkeit der Hypophyse zur Sekretion von LH und FSH sowie der Verlust ihrer Ansprechbarkeit auf GnRH aufgrund von:

- **genetischem Defekt:** Seltener isolierter Ausfall der LH- und FSH-Synthese, Hypoplasie oder Aplasie der Hypophyse.
- **Tumoren:** Hypophysenadenome, insbesondere die Prolaktinome. Diese bewirken neben einer direkten Zerstörung der Adenohypophyse über die Prolaktinämie eine Hemmung der hypothalamischen GnRH-Sekretion. Erhöhtes Plasmaprolaktin reduziert auch die 5α-Reduktase in den androgenabhängigen Geweben und damit die Bildung von Dihydrotestosteron und führt zur Impotenz. An weiteren Tumoren sind Kraniopharyngeome und Lymphome zu nennen.
- **Hypophyseninfarkt:** Postpartal (Sheehan-Syndrom), bei Arteriitis temporalis oder arteriosklerotischen Gefäßverschlüssen.
- **Entzündlichen und granulomatösen Prozessen:** Sarkoidose, Tuberkulose, Lues, Histoplasmose, Abszesse, Autoimmunhypophysitis.
- **Verschiedenen anderen Auslösern:** Traumen, Strahlennekrose, Aneurysmen der A. carotis, Hypophysektomie.

6.4.6 Diagnostik des Hypogonadismus

Anamnese

Beschwerden, die zur Untersuchung auf Hypogonadismus Anlass geben, sind Anomalien des äußeren Genitale, Ausbleiben der Pubertät, mangelhafte Entwicklung bzw. Rückbildung der primären und sekundären Geschlechtsmerkmale, der Verlust von Libido und Potenz und die Infertilität. Zur Klärung der Ursache hat sich die Patientenbefragung auf familiäres Vorkommen von Hypogonadismus sowie auf Pubertätsentwicklung, Systemkrankheiten, Traumen, Operationen, laufende Medikamente, Drogen- und Alkoholkonsum, Geschlechtsverkehr und auf die psychische und soziale Situation zu erstrecken.

Körperliche Untersuchung

Zu beachten sind Größe und Gewicht, bei Jugendlichen auch das Knochenalter, die Körperproportionen (Oberlänge, Unterlänge, Spannweite), Hautbeschaffenheit, Kopfhaar, Gesichtsausdruck (eunuchoid?), Körper-, Scham- und Axillarbehaarung, Geruchssinn, Gynäkomastie, äußeres Genitale (Penisgröße), Varikozelen, Hodengröße, Fehlbildungen aller Art, Intellekt und Psyche.

Hormonbestimmungen

Testosteron im Serum: Normalwerte: 2,8–8,1 μg/l. Bei abnormen Werten sollte auch das freie Testosteron bestimmt werden.

Gonadotropinbestimmung: Einzelanalysen haben wegen der pulsatilen Sekretion von LH und FSH geringe Aussagekraft. Es werden deshalb morgens im Abstand von 20 Minuten 4 Blutproben genommen und die Bestimmungen mit dem gepoolten Serum durchgeführt. Anstelle der Serumkonzentrationen wird auch die Ausscheidungsrate beider Gonadotropine im Harn bestimmt.

GnRH-Test: Nach einer Bolusinjektion von 100 μg GnRH werden LH und FSH im Abstand von 30 Minuten bestimmt. Normal ist bei Männern ein Anstieg der Basalwerte des LH um das 2–4fache und des FSH um das 1,5–3fache.

Clomifen-Test: Das Antiöstrogen Clomifen wird an hypothalamische und hypophysäre Rezeptoren gebunden und hemmt die negative Feedbackwirkung der Östrogene auf die GnRH- und die Gonadtropinsekretion. Nach 5-tägiger Gabe von 50 mg pro Tag sollen sich die LH- und die Testosteronkonzentration des Serums verdoppeln. Kein Anstieg in der Präpubertät, bei Hypophyseninsuffizienz und GnRH-Mangel.

Choriongonadotropin-Test: Nach i.m. Injektion von 1500–4000 IE HCG wird im Abstand von 5 Tagen die Testosteronkonzentration des Serums bestimmt. Normal ist ein Anstieg auf über 15 μg/l. Herabgesetzte Werte zeigen eine Unterfunktion der Leydig-Zellen, also einen primären Hypogonadismus an.

Spermauntersuchung: Im Ejakulat werden Volumen, Spermienzahl (normal $20–40\times10^6$/ml), Spermienmorphologie und Spermienmotilität bestimmt. Spermienzahlen unter 20×10^6/ml bedeuten Oligospermie. Bei der Azoospermie fehlen die Spermien ganz. Enthält das Sperma gleichzeitig keine Fruktose, die aus dem Sekret der Samenblasen stammt, liegt eine Obstruktion des Genitaltraktes proximal von der Einmündung der Samenblasen oder eine Aplasie des Ductus deferens vor. Durch Hormonanalysen im Serum lassen sich die Ursachen von Oligospermie und Azoospermie aufschlüsseln (Tab. 6.14).

Weitere Untersuchungen

Primärer Hypogonadismus:

- Hodenbiopsie
- Bestimmung des Karyotyps (bei Verdacht auf Chromosomenanomalie)

Tabelle 6.14. Bestimmung der Ursachen von Oligospermie und Azoospermie durch Hormonanalyse

Ergebnisse der Hormonanalyse	Ursache
FSH, LH und Testosteron herabgesetzt	hypothalamischer oder hypophysärer hypogonadotroper Hypogonadismus
FSH und LH erhöht, Testosteron herabgesetzt	primärer Hypogonadismus durch Hodeninsuffizienz
FSH normal, LH und Testosteron erhöht	partielle Androgenresistenz durch Rezeptormangel
FSH erhöht, LH und Testosteron normal	Schädigung des Keimzellenepithels einschließlich der Sertoli-Zellen mit Keimzellenaplasie oder Reifungsarrest der Keimzellen
FSH, LH und Testosteron normal	Oligospermie durch Varikozele, Spermienantikörper oder idiopathisch

- Bestimmung der Androgenrezeptoren mittels Fibroblastenkulturen (bei Verdacht auf Androgenresistenz).

Sekundärer Hypogonadismus:
- Darstellung der Hypophysen- und Hypothalamusregion mittels CT oder Kernspintomographie
- Prolaktinbestimmung im Serum (zum Ausschluss einer Hyperprolaktinämie).

6.4.7 Therapie des Hypogonadismus

Hypogonadotroper Hypogonadismus des Erwachsenen

Der Androgenmangel ist durch Testosteroninjektionen auszugleichen. Erforderlich sind dazu 250 mg Testosteron in Depotform i.m. alle 3–4 Wochen. Alternativ können 1000–4000 IE HCG i.m. im Abstand von 1–3 Wochen gegeben werden. Mit HCG kann nach 6–12 Monaten auch eine Spermatogenese in Gang kommen. Andernfalls stellt man auf Urogonadotropin (HMG) aus Menopausenharn um, das die Gonadotropine LH und FSH zu gleichen Teilen enthält (75 IU i.m./Woche). Eine weitere Möglichkeit zur Erzielung der Fertilität sind aufwendige pulsatile GnRH-Injektionen mit einer automatischen Pumpe. Therapie bei Hyperprolaktinämie siehe ▶ Kap. 6.1.

Hypergonadoper Hypogonadismus des Erwachsenen

Ausgleich des Androgenmangels am besten durch Testosteroninjektionen (▶ oben). Die Substitution kann auch mit einem Testosteronpflaster oder Gel erfolgen. Die Infertilität bei primärer Hodeninsuffizienz ist keiner Therapie zugänglich.

6.4.8 Hodentumoren

Vorkommen und Häufigkeit. Hodentumoren haben eine Inzidenz von 2–3 Fälle auf 100.000 Männer. In Deutschland erkranken jährlich etwa 2800 Männer an Hodentumoren. Der Altersgipfel liegt bei 25 Jahren für nichtseminomatöse Tumoren und bei 36 Jahren für Seminome. Selten sind die Tumoren extragonadal lokalisiert (Retroperitoneum, Mediastinum).

Klassifizierung.
Keimzelltumoren: Mit einem Anteil von 95% sind es die häufigsten Hodentumoren. Zu unterscheiden sind 2 Hauptgruppen und außerdem eine gemischte Gruppe:
- **Seminome:** Histopathologisch gekennzeichnet durch große einheitliche protoplasmareiche Zellen und ein von Lymphozyten infiltriertes Stroma, das die Tumorzellnester umgibt. Zum Zeitpunkt der Entdeckung sind Seminome meistens noch lokalisiert. Die Ausbreitung erfolgt nicht in die Leistendrüsen, sondern über die Lymphbahnen des Samenstranges durch den Leistenkanal in die paraaortalen und von dort in die mediastinalen und supraklavikulären Lymphknoten, bevor viszerale Organe befallen werden. Reine Seminome bilden als Tumormarker nur alkalische Plazentaphosphatase (PLAP). Sie sind äußerst strahlenempfindlich und sprechen auch sehr gut auf kombinierte Chemotherapie an.
- **Nichtseminome:** Zu dieser Kategorie gehören embryonale Karzinome (Dottersacktumoren), Teratokarzinome und Chorionkarzinome. Sie sind zusammen ebenso häufig wie die Seminome. Die lymphogene Metastasierung erfolgt auf dem gleichen Weg wie bei den Seminomen. Nichtseminome bilden die im Serum nachweisbaren Tumormarker Alpha-Feto-Protein (AFP), Humanchoriongonadotropin (HCG) und Laktatdehydrogenase (LDH). Sie metastasieren früh und sind strahlenresistent, sprechen aber ausgezeichnet auf kombinierte Chemotherapie mit Cis-Platin als wirksamster Komponente an.
- **Gemischte Tumoren:** Sie weisen Kombinationen von verschiedenen Keimzellentypen auf und sind klinisch wie Nichtseminome zu werten. Sie bilden AFP und β-HCG und können schon dadurch von reinen Seminomen unterschieden werden.

Stromatumoren: Seltene, nur 1% der Hodentumoren ausmachende Geschwülste, die nicht von den Keimzellen ausgehen und meistens benigne sind:
- **Leydigzell-Tumoren:** Sehr klein, oft nur sonographisch nachweisbar. Können sowohl Testosteron als auch Östrogene oder beides bilden.
- **Sertolizell-Tumoren:** Ebenfalls zur Synthese von Testosteron oder Östrogenen befähigt. Oft bilateral und familiär vorkommend.
- **Primitive gonadale Stromatumoren:** Meistens ohne endokrine Aktivität.

Androgen-sezernierende Tumoren führen vor der Pubertät zur Pseudopubertas praecox, später bleibt der Androgenüberschuss unbemerkt, kann aber durch Hemmung der Gonadotropinsekretion eine Azoospermie induzieren. **Östrogen-sezernierende Tumoren** bewirken häufig eine Gynäkomastie.

Klinik der Hodentumoren. Ein erhöhtes Risiko besteht bei einseitigem und doppelseitigem Kryptorchismus, auch für den deszendierten und den chirurgisch fixierten Hoden. Das höchste Malignitätsrisiko haben die Bauchhoden.

Symptome: Schmerzlose, an Größe zunehmende Hodenschwellung, Schweregefühl am Hoden, ziehende Schmerzen am Samenstrang. Rückenschmerzen weisen auf retroperitoneale Lymphknotenschwellungen hin, Atembeschwerden auf Lungenmetastasen, eine Verlegung der Harnwege kommt vor.

Stadieneinteilung: Zum Staging erforderlich sind **klinische Untersuchung** (Hodenpalpation), **abdominales** und **pelvines CT** zur Identifizierung retroperitonealer Lymphome und zum Erkennung eines viszeralen Befalls, **Röntgenuntersuchung des**

Tabelle 6.15. Staging der Hodentumoren

Stadium	Kriterien
I	Tumor auf den Testis beschränkt
	keine klinischen, serologischen und radiologischen Karzinomhinweise nach der Orchiektomie
IIa	retroperitoneale Lymphadenopathie mit Knotendurchmesser <2 cm im CT
IIb	mindestens eine retroperitoneale Metastase zwischen 2 und 5 cm Durchmesser
IIc	retroperitoneale Metastasen >5 cm
IIIa	mediastinale oder supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen
IIIb	Metastasen des Lungenparenchyms
IIIc	hämatogene Metastasen außerhalb der Lunge

Thorax evtl. auch Spiral-CT zum Nachweis von Lungenmetastasen (Tab. 6.15). Wichtig ist die Untersuchung auf Tumormarker (AFP, HCG, PLAP).

Therapie.

Seminome

In jedem Fall Hemikastration des Primärtumors.

Klinisches Stadium I: Nach inguinaler Orchiektomie ohne klinischen Metastasennachweis Strahlenbehandlung der paraaortalen Region, alternativ Monotherapie mit Carboplatin.

Klinische Stadien IIa und IIb: Strahlentherapie mit 30 Gy unter Einschluss der ipsilateralen iliakalen und inguinalen Region in das Bestrahlungsfeld. Bei Typ IIb alternativ 3 Zyklen einer Polychemotherapie (Cisplatin, Etoposid, Bleomycin).

Klinisches Stadium IIc–III: Resektion im CT nachweisbarer Tumorresiduen im Anschluss an die Chemotherapie.

Prognose: Im Frühstadium 95% Ausheilung, in späteren Stadien bis 80%. Erhöhtes Risiko für sekundäre Tumoren und Leukämie nach 20 Jahren.

Nichtseminome

Hemikastration des Primärtumors.

Klinisches Stadium I: 30% der Patienten haben bereits okkulte Metastasen. **Therapieoptionen** sind eine nervenerhaltende retroperitoneale Lymphadenektomie oder primäre Chemotherapie. Letztere in 3 Zyklen PEB (Zytostase mit Cisplatin, Etoposid und Bleomycin) bei nachgewiesenen Metastasen.

Klinisches Stadium IIa–IIb: Lymphadenektomie oder primäre Chemotherapie mit 4 Zyklen.

Klinisches Stadium IIc–III: Retrograde Lymphknotenentfernung und adjuvante Chemotherapie.

Prognose: Etwa 85% der Patienten mit Nichtseminomen haben eine komplette Remission und können als potenziell geheilt gelten. Rückfälle nach kompletter Remission sind selten. Erhöhtes Risiko für sekundäre Tumoren und Leukämie nach 20 Jahren.

6.5 Pluriglanduläre endokrine Syndrome

Pluriglanduläre endokrine Syndrome

Multiple endokrine Neoplasie Typ I (MEN-1)
- Hyperparathyreoidismus
- Zollinger-Ellison-Syndrom
- Hyperinsulinismus durch Insulinom
- Karzinoidtumoren
- Adenome der Adenohypophyse

Multiple endokrine Neoplasie Typ II (MEN-2)
- Medulläres Schilddrüsenkarzinom
- Phäochromozytom
- Hyperparathyreoidismus

Polyglanduläre Autoimmunsyndrome (PAS)
- Polyglanduläres Autoimmunsyndrom Typ I (PAS-1)
- Polyglanduläres Autoimmunsyndrom Typ II (PAS-2)

6.5.1 Multiple endokrine Neoplasien Typ I (MEN-1)

Definition. Die MEN-1 (Wermer-Syndrom) ist eine autosomaldominant erbliche Erkrankung mit überwiegend hormonbildenden Tumoren.

Die **Manifestationen** in den endokrinen Organen und Geweben sind der Tab. 6.16 zu entnehmen.

Vorkommen und Häufigkeit. Die Prävalenz der MEN-1 ist nicht genau bekannt. Man rechnet mit 1 Fall auf 100.000 Einwohner. Die Penetranz der Erbanlage erreicht beim Nebenschilddrüsenadenom bis zum 50. Lebensjahr 100%. Das früheste Manifestationsalter ist beim Prolaktinom 5 Jahre, beim Insulinom 6 Jahre und beim Gastrinom 12 Jahre. In einigen Familien kommen bestimmte Tumoren häufiger vor als in anderen.

Genetik und Pathogenese. Die Tumordisposition beruht auf der inaktivierenden Keimbahnmutation eines Tumorsuppressor-Gens, das am Chromosom 11 (11q13) lokalisiert ist und im mutierten Zustand als MEN-1-Gen bezeichnet wird. Das intakte Gen kodiert für Menin, ein Protein aus 690 Aminosäuren, das durch Bindung an Aktivatorproteine die Transkription von Ge-

Tabelle 6.16. Manifestationen der multiplen endokrinen Neoplasien Typ I (MEN-1)

Organ oder Gewebeart	Ort	Art des Tumors	Häufigkeit in %
Nebenschilddrüsen		Hyperplasie oder Adenom	95
Enteropankreatische neuroendokrine Gewebe		Gastrinom Insulinom	40 10
Karzinoidtumoren	Magen oder Dünndarm Lunge Thymus		10 4 2
Adenohypophyse		Prolaktinom hormoninaktive Adenome somatotrophes Adenom kortikotrophes Adenom	25 10 5 2
Nebenniere		hormoninaktives Rindenadenom endokrin aktives Rindenkarzinom Phäochromozytom	30 2 <1
Nichtendokrine Manifestationen		subkutane oder viszerale Lipome	selten

nen hemmen kann. Auch in den sporadischen Fällen ist das MEN-1-Gen vorhanden. Bevor eine Neoplasie entstehen kann, muss auf somatischem Weg in der Stammzelle des Tumors auch das normale Allel des MEN-1-Gens inaktiviert werden. Mittels DNA-Analyse lässt sich die Diagnose MEN-1 sichern und der Carrierstatus erfassen.

Hyperparathyreoidismus

Manifestiert sich früher als bei sporadischen Nebenschilddrüsenadenomen (mit 25 gegenüber 55 Jahren), bleibt jedoch oft lange Zeit asymptomatisch.

Klinik. Hyperkalzämie, erhöhter Parathormonspiegel im Serum, Urolithiasis, Skelettveränderungen, Muskel- und Knochenschmerzen, Schwäche, Apathie. Vergrößert sind gewöhnlich mehrere Nebenschilddrüsen.

Diagnostik. Wegweisend sind die positive Familienanamnese und die Assoziation mit weiteren endokrinen Überfunktionszuständen.

Therapie. Bei deutlicher Symptomatik subtotale Parathyreoidektomie. Rezidive sind allerdings häufig.

Zollinger-Ellison-Syndrom

Es entsteht durch Gastrinom-induzierte saure Hypersekretion der Magenschleimhaut.

Klinik. Diarrhöen, gastroösophagealer Reflux, peptische Ulzera. Gastrin im Serum und HCl-Sekretion des Magens sind erhöht. Die Gastrinome bei MEN-1 sind oft klein multipel und intraduodenal lokalisiert. Sie können in die regionalen Lymphknoten und in die Leber metastasieren.

Therapie. Langzeitbehandlung mit Protonenblockern statt Operation, die wenig Erfolg versprechend ist.

Hyperinsulinismus durch Insulinom

Klinik und Diagnostik. Die klinischen Erscheinungen und diagnostischen Kriterien sind die gleichen wie bei sporadischen Insulinomen: Fastenhypoglykämie bei erhöhten Serumkonzentrationen von Insulin und C-Peptid. Die Insulinüberproduktion geht von einem einzelnen 2–3 cm großen, benignen Tumor aus, der im Pankreas an unterschiedlichen Stellen gefunden wird. Daneben kommen nichtsezernierende Tumoren vor.

Therapie. Operative Entfernung des Insulinoms und der inaktiven Tumoren mit hoher Heilungsrate.

Karzinoidtumoren

Vorkommen. Bei der MEN-1 werden sie relativ spät, durchschnittlich im Alter von 45 Jahren beobachtet. Thymuskarzinoide kommen hauptsächlich bei Männern vor und bilden bei der Entdeckung oft schon eine große Tumormasse. Bronchialkarzinoide treten überwiegend bei Frauen auf. Entdeckt werden sie meistens bei einer Röntgenuntersuchung des Thorax.

Klinik. Die Karzinoide können invasiv wachsen und metastasieren. Sie bilden Serotonin, Calcitonin, CRH und das diagnostisch wichtige Chromogranin A.

> **Das typische Karzinoidsyndrom mit Flush, Diarrhö und Bronchospasmus ist selten.**

Therapie. Primär mit Somatostatinanaloga plus Interferon-α. Die Indikation für chirurgische Eingriffe wird zurückhaltend gestellt.

Adenome der Adenohypophyse

Häufigkeit. Die Häufigkeit eines MEN-1 bei den Hypophysenadenomen liegt unter 5% mit Ausnahme der Prolaktinome, für die 15% angegeben werden.

Klinik. Die klinischen Bilder unterscheiden sich nicht von denen der sporadischen Adenome. Lokale Verdrängungserscheinungen sind ein häufiger Hinweis auf den Tumor. Ein Hyperkortizismus kann bei der MEN-1 durch ein Hypophysenadenom, ein CRH-bildendes Karzinoid oder einen ACTH-bildenden Inselzelltumor bedingt sein. In der Hypophyse kommen neben GH-bildenden klonalen Hypophysenadenomen, polyklonale Adenome vor, die von GHRH-sezernierenden Inselzellkarzinomen oder Karzinoiden induziert werden.

Therapie. In jedem Fall ist der Primärtumor zu entfernen.

6.5.2 Multiple endokrine Neoplasie Typ II (MEN-2)

Definition. Die MEN-2 ist eine autosomal-dominant erbliche Erkrankung mit diversen Tumoren.

Die **Einteilung der Tumoren** bei MEN-2 gemäß ihrer Kombination zeigt ◘ Tab. 6.17.

Häufigkeit. MEN-2 ist noch seltener als MEN-1. Das medulläre Schilddrüsenkarzinom als führender Tumor beginnt schon in früher Kindheit.

Genetik und Pathogenese. Im Gegensatz zum MEN-1 beruht die Tumordisposition nicht auf dem Verlust eines Tumorsuppressorgens, sondern auf dem Vorliegen eines Onkogens in der Keimbahn. Es handelt sich um das sog. RET-Onkogen, das durch Mutation aus dem RET-Protoonkogen entstanden ist. Die Bezeichnung RET bezieht sich auf die experimentellen Bedingungen unter denen das Gen nachgewiesen wurde (rearranged during transfection).

Das vom RET-Gen kodierte RET-Protein ist ein Tyrosinkinaserezeptor mit großer extrazellulärer Domäne für die Ligandenbindung, einer transmembranen Region und einer intrazellulären Tyrosinkinase-Domäne. Nach Bindung des Liganden schließen sich zwei Rezeptormoleküle zusammen und durch die Dimerisation wird der Rezeptor aktiviert.

Bei der **MEN-2A** und dem **MCT** weisen die extrazellulären Domänen des RET eine Mutation auf, die ohne Lingandenbindung zur Dimerisation des RET und damit zur Daueraktivierung der intrazellulären Tyrosinkinase führt.

Bei der **MEN-2B** liegt eine Mutation an der intrazellulären RET-Domäne vor, die zur Folge hat, dass falsche intrazelluläre Substrate phosphoryliert werden.

Gemeinsam ist den Tumoren der MEN-Typ II, dass sie sich über ein Hyperplasiestadium zur monoklonalen Neoplasie entwickeln. Auf diesem Weg ist die Einwirkung weiterer Geneffekte anzunehmen. Die zum RET-Onkogen führenden Punktmutationen am RET-Protoonkogen sind zahlreich und lassen sich mittels DNA-Analyse bei jedem Merkmalsträger bestimmen. Sie haben für das MTC-Risiko unterschiedliche Bedeutung:

- Kategorie 1: höchstes Risiko mit MEN-2B und den Codons 883, 918 oder 922
- Kategorie 2: hohes Risiko mit den Codons 609, 611, 618, 620 oder 634
- Kategorie 3: mittleres Risiko mit den Codons 768, 790, 791, 804 oder 891.

◘ Tabelle 6.17. Einteilung der Tumoren bei MEN-2 und ihre Kombinationen

MEN-2A (Sipple-Syndrom)	medulläres Schilddrüsenkarzinom (100%) Phäochromozytom (50%) Nebenschilddrüsenhyperplasie oder -adenom (15–35%)
MCT	medulläres Schilddrüsenkarzinom als alleiniger Tumor (in 10–15% aller Fälle von MEN-2)
MEN-2B	medulläres Schilddrüsenkarzinom (100%) Phäochromozytom (50%) intestinale Ganglioneuromatose (>98%) marfanoider Habitus (>95%)

Medulläres Schilddrüsenkarzinom

Bei allen Varianten des MEN-2 ist es ein bilaterales und multizentrisches parafollikuläres oder C-Zell-Neoplasma, das aus einer Hyperplasie der C-Zellen hervorgeht. Der Manifestationszeitpunkt liegt je nach Risikokategorie zwischen dem 6. Lebensmonat und 10. Lebensjahr. Das MTC bildet Calcitonin, Chromogranin-A, Somatostatin und universe Peptidhormone.

Klinik. Als einzige klinische Manifestation durch die ektopische Hormonproduktion tritt vereinzelt ein ektopisches ACTH-Syndrom auf.

Therapie und Prophylaxe. Erforderlich ist die totale Strumektomie, bei höchstem Risiko schon im Säuglingsalter. Rezidive sind am Anstieg des Serumcalcitonins nach Pentagastrinstimulation zu erkennen.

Phäochromozytom

Klinik. Die Entwicklung zum Phäochromozytom verläuft über eine Hyperplasie des chromaffinen Gewebes im Nebennierenmark. Die Tumoren sind gewöhnlich gutartig. Sie treten unilateral oder bilateral auf. Einem unilateralen Tumor kann nach Jahren ein zweiter auf der Gegenseite folgen.

Diagnostik. Die Phäochromozytome bei der MEN-2A und -2B unterscheiden sich von sporadischen durch starke Ausscheidung von Adrenalin im Urin und hohe Plasmaspiegel von Normetanephrin. Durch routinemäßige Überwachung bei den Merkmals-

trägern wird die Diagnose durch CT oder MRT meisten schon bei Frühsymptomen wie intermittierenden Kopfschmerzen, Herzklopfen und Unruhe angestrebt. Dadurch werden schwere Blutdruckkrisen und bedrohliche Rhythmusstörungen vermieden.

Therapie. Symptomatisch mit α- und β-Rezeptorenblockern, kausal mit Adrenalektomie, nach Möglichkeit laparoskopische Tumorresektion unter Schonung der Nebennierenrinde. Der Cortisolausfall wird substituiert. Durch die Frühoperation können Todesfälle am Phäochromozytom weitgehend verhindert werden.

Hyperparathyreoidismus

Im Vergleich mit der MEN-1 ist der Hyperparathyreoidismus bei der MEN-2A eine relativ seltene Manifestation. Ursache können eine Nebenschilddrüsenhyperplasie oder daraus hervorgegangene multiple Adenome sein.

Klinik. Die Symptome sind Hyperkalzämie, Urolithiasis und zystische Knochenveränderungen.

Therapie. Nur die Resektion kommt in Betracht.

6.5.3 Polyglanduläre Autoimmunsyndrome (PAS)

Polyglanduläres Autoimmunsyndrom Typ I (PAS-1)

Synonyme. autoimmune polyendocrine syndrome, APD-1.

Definition. Autosomal-rezessiv erbliche Autoimmunkrankheit. Manifestationen siehe ◘ Tab. 6.18.

Vorkommen und Häufigkeit. Vom PAS-1 sind über 140 Fälle bekannt geworden, davon die Mehrzahl in Finnland. Beide Geschlechter sind gleich häufig betroffen.

◘ Tabelle 6.18. Manifestationen des PAS-1

	Manifestationen	Häufigkeit in %
Hauptmanifestation	mukokutane Candidiasis	73–100
	Hypoparathyreoidismus	77–89
	Nebennierenrindeninsuffizienz	60–86
	ektodermale Dysplasie	77
Weitere Manifestationen	primärer Hypogonadismus	weibl. 30–60 männl. 7–17
	Alopecia areata	27
	perniziöse Anämie	12–15
	Malabsorption	10–18
	Diabetes mellitus Typ I	4–18
	chronische aktive Hepatitis	5–15
	Autoimmunthyreoiditis	8–10

Genetik. Durch Genomanalysen in den betroffen Familien konnte kürzlich das verantwortliche Gen auf dem Chromosom 21 (21p22.3) identifiziert werden. Es wurde als Autoimmunregulator AIRE bezeichnet. An diesem Gen sind bisher 45 verschiedene Punktmutationen nachgewiesen worden. Am häufigsten ist die Mutation R257X, auf die 85% der PAS-1-Fälle in Finnland entfallen. Genprodukt ist das AIRE-Protein, ein Transkriptionsfaktor, dessen Funktion und Stellung im Immunsystem noch der Klärung bedarf. Es scheint im Thymus für die Entwicklung der immunologischen Selbsttoleranz von Bedeutung zu sein. AIRE wird in Thymus, Knochenmark, Milz, Lymphknoten und in mehreren anderen Organen exprimiert.

Klinik.

Candidiasis: Basiert auf Immunschwäche. Von den Kindern sind 25% schon im ersten und 93% im 15. Lebensjahr betroffen.

Hypoparathyreoidismus: Im 2 Lebensjahr sind 6%, mit 10 Jahren 64% und mit 40 Jahren 86% erkrankt.

Hypoadrenalismus: Vom 5. Lebensjahr mit 8% auf 63% im 15. und 79% im 40. Lebensjahr zunehmend.

Diagnostik. Die Diagnose ist gesichert, wenn mindestens 2 der Hauptmanifestationen vorliegen. Wichtige Hinweise ergeben sich aus der Familienanamnese. Durch DNA-Analyse kann die Mutation identifiziert werden.

Therapie.

Candidiasis: Strenge orale Hygiene, Anticandidamittel, besonders Amphotericin-Pastillen.

Hypoparathyreoidismus: Calcitriol und Calcium p.o., Gefahr der chronischen Hyperkalzämie mit renaler Schädigung.

Hypoadrenalismus: Substitution mit Cortisol.

Bei Hypoadrenalismus Substitution mit Cortisol. Die übrigen seltenen Manifestationen werden wie übliche behandelt. Eine Immunsuppression wird nur bei Autoimmunhepatitis durchgeführt.

Prognose. Die mittlere Lebenserwartung ist herabgesetzt, doch kann ein Alter von über 60 Jahren erreicht werden.

Polyglanduläres Autoimmunsyndrom Typ II (PAS-2)

Synonyme. autoimmune polyendocrine syndrome.

Definition. Polygen vererbte HLA-assoziierte Endokrinopathie, die durch das Zusammentreffen von zwei oder mehr der in ◘ Tab. 6.19 aufgeführten endokrinen Manifestationen beim selben Individuum gekennzeichnet ist.

Vorkommen und Häufigkeit. Das PAS Typ II ist erheblich häufiger als das vom Typ I. Weitere Unterschiede sind die spätere Ma-

Tabelle 6.19. Endokrine Manifestationen des PAS-2

Manifestationen		Häufigkeit in %
Haupt-manifestationen	NNR-Insuffizienz	70–100
	Autoimmunthyreoiditis	70
	Hypothyreose oder Morbus Basedow	69
	Diabetes mellitus Typ 1	41–52
Weitere Mani-festationen	primäre Gonadeninsuffizienz	weibl. 3,5–10 männl. 5
	perniziöse Anämie	2–25
	Vitiligo	4–5
	Alopecia areata	2

nifestation (spätes Kindes- oder Erwachsenenalter) und die relativ hohe Erkrankungsquote von 3:1 beim weiblichen Geschlecht.

Genetik. Das PAS Typ II kommt familiär gehäuft vor, allerdings ohne bestimmten Erbgang. Die Disposition basiert auf Genen in der HLA-Region auf Chromosom 6, die auch als Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC) bezeichnet wird (► Kap. 8.3). Diese Gene liegen in enger Nachbarschaft und werden als Haplotyp gemeinsam vererbt. Am häufigsten ist der HLA-Haplotyp mit den Loci DR3-DQ2. Am Locus DR3 ist es das Allel DRB1*0301, am Locus DQ2 sind es die Allele DQA1*0501 und DQB1*0201.

Klinik.

NNR-Insuffizienz: In 50% der Fälle die erste endokrine Abnormität. In der Diagnostik wird bereits der Nachweis von Autoantikörpern gegen Nebennierenrinden-Zytoplasma oder gegen 21-Hydroxylase als Indiz für eine Adrenalitis und als Manifestation des PAS Typ II gewertet, sofern eine weitere Immunopathie vorliegt. Durch frühzeitige Erkennung (hohes ACTH und niedriges Cortisol im Serum) kann einer akuten Insuffizienz vorgebeugt werden.

Autoimmunthyreoiditis: Manifestiert sich als Hypothyreose oder weniger häufig als Morbus Basedow. Frühzeitige Indizien sind Autoantikörper gegen Thyreoideaperoxidase (TPO), Thyreoglobulin (TAK) bzw. gegen den TSH-Rezeptor (TRAK).

Bei 20% der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 sind klinisch meistens symptomlose Schilddrüsenautoantikörper nachzuweisen.

Diabetes mellitus Typ 1: Beginnt meistens im Kindes- oder Jugendalter und ist durch Autoantikörper gegen Inselzellen (ICA) bzw. Inselzellantigen-2 (AAk gg. IA-2) gekennzeichnet. Nur beim PAS Typ II ist eine Dominanz des weiblichen Geschlechts gegeben. In 5–10% der Fälle kommen Autoantikörper gegen die Belegzellen der Magenschleimhaut vor. Eine perniziöse Anämie entwickelt sich aber erst in späteren Jahren, bevorzugt bei Frauen in der 5. Lebensdekade.

Diagnostik. Maßgebendes Kriterium ist das Zusammentreffen von 2 Manifestationen des PAS Typ II. Dabei sind Autoantikörpernachweise von Belang. Besonders bei der seltenen NNR-Insuffizienz sollte auf den Befall weiterer endokriner Drüsen geachtet werden. Generell sind Ausschlussuntersuchungen bei familiärem Vorkommen kombinierter Endokrinopathien angezeigt.

Therapie. Hormonsubstitution und andere Maßnahmen gegen die Komponenten des PAS Typ II wie bei isolierten Erkrankungen. Bei Ausgleich einer Hypothyreose ist zu beachten, dass eine noch latente NNR-Insuffizienz durch Schilddrüsenhormone akut dekompensieren kann.

7 Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe

7.1 Morphologische und physiologische Grundlagen

Morphologische Bestandteile und Physiologie des Blutes
Stammzellen und Stammbaum der Hämatopoese
Erythrozyten
Granulozyten
Monozyten und Makrophagen
Lymphozyten und Plasmazellen
Thrombozyten (Blutplättchen)
Blutgerinnung und Fibrinolyse

7.1.1 Stammzellen der Hämatopoese

In ◘ Abb. 7.1 ist der Stammbaum der Blutzellen schematisch dargestellt. Man erkennt, dass sie trotz ihrer morphologischen und funktionellen Verschiedenartigkeit von einer gemeinsamen Mutterzelle abstammen. Daraus folgt, dass von der Schädigung oder neoplastischen Transformation einer Stammzelle zugleich mehrere oder alle Zellreihen betroffen sein können. Andererseits ist eine transfundierte hämatopoetische Stammzelle imstande, das Knochenmark nach Zerstörung durch Röntgenstrahlen oder Zytostatika vollständig zu regenerieren. Bei der hämatopoetischen Stammzelle handelt es sich um eine adulte Stammzelle, deren Entwicklungspotenz gegenüber der embryonalen Stammzelle schon deutlich eingeschränkt ist. Der Stammzellenbegriff beinhaltet die Fähigkeit, zwei Arten von Tochterzellen zu bilden, mit der Mutterzelle identische, die zur Erhaltung oder Vergrößerung des Stammzellenpools dienen und solche, die zur weiteren Differenzierung bestimmt sind und in ihrer Nachkommenschaft aufgehen. Mit jeder Folgegeneration nimmt die Entwicklungspotenz der Tochterzellen und ihre Fähigkeit zur Selbsterneuerung ab. Schließlich entstehen Vorläuferzellen mit geringer Reduplikationsrate, die auf eine Zellreihe festgelegt sind. Zytologisch lassen sich die Stammzellen im Knochenmarkausstrich nicht identifizieren, ihr Aussehen ist lymphozytenähnlich. Nachweis und Identifizierung gelingen durch Transplantationsexperimente und durch die auf Nährböden gebildeten Zellkolonien.

Die ersten morphologisch gekennzeichneten **Vorläuferzellen** der einzelnen Zellreihen im Knochenmark sind die **Blasten**. Sie bilden durch wiederholte Teilungs- und Differenzierungsschritte die reifen Blutzellen, haben aber nicht mehr die Fähigkeit zur Selbsterneuerung, sondern sind zur Ausreifung bestimmt. Ihre Beschreibung erfolgt bei den einzelnen Zellreihen.

Wachstums- und Differenzierungsfaktoren

Die Entwicklung der Stammzellen erfolgt im engen Kontakt mit den Stromazellen des Knochenmarks und durch Einwirkung diverser Effektormoleküle, die von Endothelzellen und Fibroblasten des Stromas gebildet werden. Im Schema des Stammbaums sind für jede Entwicklungsstufe die wichtigsten Reifungsfaktoren eingetragen (◘ Abb. 7.1). Es handelt sich um sehr heterogene Glykoproteine mit einem Molekulargewicht von 25.000–30.000, die man unter dem Begriff der Zytokine zusammenfasst. Besondere Wachstumsfaktoren der Hämatopoese sind die CSF (colony stimulating factors), die in den Entwicklungsreihen unterschiedliche Spezifitäten haben.

7.1.2 Stammbaum der Hämatopoese

Multipotente hämatopoetische Stammzelle

Die Stammzelle des hämatopoetischen Systems befindet sich im Knochenmark, zirkuliert aber auch im Blut und kann daraus gewonnen werden. Man hat ihr die Typenbezeichnung CFU-LM (colony-forming unit, lymphoid-myeloid) gegeben, weil aus ihr im Transplantationsversuch alle Zellen des hämatopoetischen Systems hervorgehen.

Myeloische Entwicklungsreihe

Gemeinsame myeloische Progenitorzelle (CMP): Entsprechend ihrer Entwicklungspotenz wurde die noch primitive Zelle als Typ CFU-GEMM (colony-forming unit, granulocyte, erythroid, megakaryocyte, macrophage) bezeichnet. Dieser Zelltyp kann in der Milz subletal bestrahlter Mäuse hämatopoetische Kolonien ohne Lymphozyten bilden.

Festgelegte (committed) Progenitorzellen: Der Typ MEP ist die gemeinsame Progenitorzelle für Megakaryozyten und der Erythrozyten, der Typ GMP die gemeinsame Progenitorzelle für Monozyten/Makrophagen und Granulozyten.

Linienspezifische Progenitorzellen: Aus der Progenitorzelle für Megakaryozyten (MkP) gehen Megakaryoblasten und aus diesen die plättchenbildenden Megakaryozyten hervor.

Die weitere Entwicklung der Erythrozyten-Progenitorzelle (EP) verläuft über die erythroide Vorläuferzelle vom Typ BFU-E (burst forming unit-erythroid), die ein starkes Proliferationsvermögen auszeichnet und die noch kein EPO benötigt. Ihr folgt die erythroide Vorläuferzelle vom Typ CFU-E (colony forming unit-erythroid), die den EPO-Rezeptor exprimiert und in ihrem Wachstum EPO-abhängig ist.

Von der Monozyten-Progenitorzelle leiten sich die Monozyten ab, die im Gewebe in Makrophagen übergehen.

Neutrophile, Eosinophile und Basophile haben gesonderte Progenitorzellen, die in ◘ Abb. 7.1. nicht aufgeführt sind.

Lymphoide Entwicklungsreihe

Gemeinsame lymphoide Progenitorzelle: Direkter Abkömmling der hämatopoetischen Stammzelle im Knochenmark. Sie ist die Mutterzelle der gesamtem lymphatischen Population. Von ihr gehen 3 differente lymphatische Zellreihen aus:

- **B-Zellreihe:** Entwickelt sich aus der lymphoiden Progenitorzelle primär im Knochenmark, sekundär in der Milz.

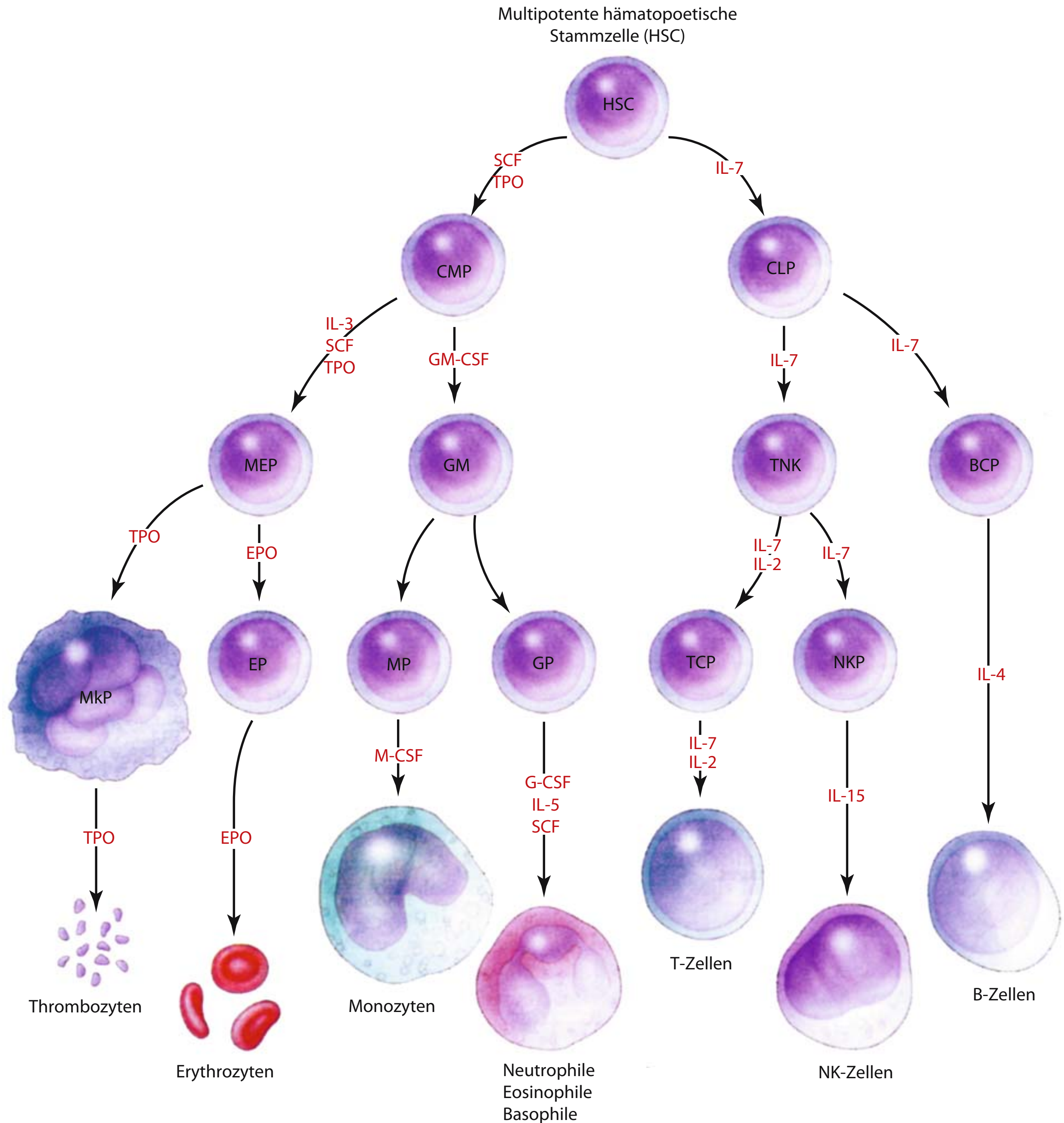


Abb. 7.1. Schema der Hämatopoese.
Abkürzungen: HSC = multipotente hämatopoetische Stammzellen.
Myeloische Reihe: CMP = gemeinsame myeloische Progenitorzelle, MEP = Megakaryozyten-Erythrozyten-Progenitorzelle, GM = Granulozyten-Monozyten-Progenitorzelle, MkP = Megakaryozyten-Progenitorzelle, EP = Erythrozyten-Progenitorzelle, MP = Monozyten-Progenitorzelle, GP = Granulozyten-Progenitorzellen.
Lymphatische Reihe: CLP = gemeinsame lymphatische Progenitorzelle, TNK = gemeinsame T-Zellen-NK-Zellen-Progenitorzelle, BCP = B-Zellen-Progenitorzelle, TCP = T-Zellen-Progenitorzelle, NKP = Progenitorzelle der natürliche Killerzellen.
Wachstumsfaktoren: SCF = Stammzellfaktor, TPO = Thrombopoetin, EPO = Erythropoetin, IL = Interleukin, GM-CSF = Granulozyten- und Monozytenkolonien-stimulierender Faktor, M-CSF = Monozytenkolonien-stimulierender Faktor, G-CSF = Granulozytenkolonien-stimulierender Faktor

- **T-Zellreihe:** Geht aus der lymphoiden Progenitorzelle hervor, die in den Thymus auswandert und unter dem Einfluss der Thymusepithelzellen die thymusabhängige Population der T-Lymphozyten bildet.
- **Natürliche Killerzellen (NK-Zellen):** Stammen von der gleichen Progenitorzelle ab wie die T-Zellen. Sie entwickeln sich im Knochenmark und zirkulieren im Blut.

7.1.3 Erythrozyten

Rotes Blutbild

Die Normalwerte der Bestandteile des roten Blutbildes sind in Tab. 7.1 zusammengefasst.

Erythrozytenformen

Normale Erythrozyten: Bikonkave Scheiben. Im Lichtmikroskop rund mit zentraler Aufhellung (Abb. 7.2 und 7.3a).

Hypochrome Erythrozyten: Flache, zum Teil kleine Erythrozyten mit geringem Hämoglobingehalt und entsprechend großer zentraler Aufhellung. Vorkommen bei Eisenmangelanämie (Abb. 7.3b).

Poikilozyten: Fehlgestaltete Erythrozyten in Birnen-, Keulen- und Halbmondformen, die bei perniziöser Anämie und diversen anderen Anämien vorkommen. Oft zugleich mit Anisozytose (Nebeneinander von Erythrozyten ungleicher Größe) (Abb. 7.3c).

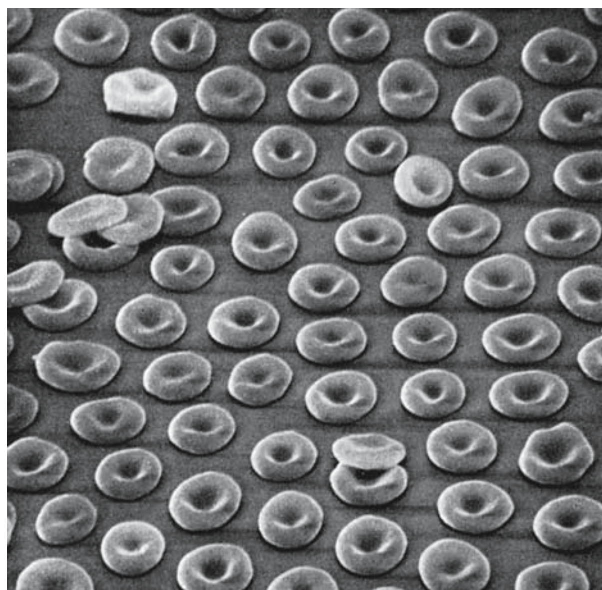


Abb. 7.2. Normale Erythrozyten, aufgenommen mit dem Rasterelektronenmikroskop

Tabelle 7.1. Normalwerte des roten Blutbildes

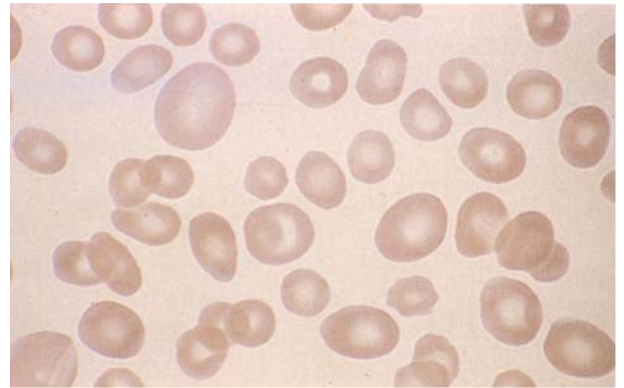
Blutbestandteil	Charakteristik	Normalwerte
Hämoglobin		Männer: 15,7 (13,5–17,5) g/dl Blut Frauen: 13,8 (12,0–16,0) g/dl Blut
Erythrozytenzahl		Männer: 5,21 (4,52–5,90)×10^6/mm^3 Frauen: 4,60 (4,0–5,20)×10^6/mm^3
Hämatokrit	Volumenanteil der Erythrozyten am Vollblut	Männer: 46 (41–53)% Frauen: 40 (36–46)%
Mittleres Erythrozytenvolumen (MCV: mean corpuscular volume)	direktes Maß für die Zellgröße	88 (78–100) fl bzw. μm^3
Mittlerer Hämoglobingehalt des einzelnen Erythrozyten (MCH: mean corpuscular hemoglobin) (frühere Bezeichnung HbE)	Indirektes Maß für die Zellgröße, da die Hämoglobinkonzentration im Erythrozyten in der Regel konstant bleibt, insbesondere nicht ansteigt, da sie normalerweise bereits an der Sättigungsgrenze liegt.	30,4 (26–34) pg/Erythrozyt (erniedrigte Werte: <26 pg/Erythrozyt erhöhte Werte: >34 pg/Erythrozyt)
Mittlere zelluläre Hämoglobinkonzentration (MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration)	Es kommen nur normale oder erniedrigte Werte vor. Bei höheren Konzentrationen kristallisiert Hämoglobin aus.	normochrome Werte: 31–37 g/dl hypochrome Werte: <31 g/dl
Retikulozyten	Jugendliche Erythrozyten in den ersten 2–3 Tagen nach der Ausschwemmung aus dem Knochenmark. Gekennzeichnet durch die Substantia reticulofilamentosa. Gradmesser der Erythropoese.	0,5–2,5%

a

b

c

d



e

Mikrosphärozyten: Kleine, runde Erythrozyten, die sich der Kugelform nähern. Sie kommen bei hämolytischen Anämien vor, hauptsächlich bei den angeborenen Formen (◘ Abb. 7.3d).

Megalozyten: Abnorm große, meist ovale Erythrozyten mit zentraler Aufhellung. Durchmesser >8,5 µm, MCV >100 fl, MCHC normal (nicht »hyperchrom«). Vorkommen: Vitamin-B_{12}- oder Folsäuremangel, Alkoholismus, Leberkrankheiten, gesteigerter Blutbildung, myelodysplastische Anämien (◘ Abb. 3e).

Erythropoese

Proliferation und Differenzierung der erythroiden Vorläuferzellen

Die Reihe der identifizierbaren roten Vorstufen beginnt beim Pronormoblasten, der aus der Vorläuferzelle CFU-E hervorgeht. Während des weiteren Reifungsprozesses gruppieren sich alle aus einem Pronormoblasten entstehenden Zellen um einen Makrophagen, der ihnen Aufbaustoffe und Eisen zuführt. Innerhalb einer solchen Erythroblasteninsel (◘ Abb. 7.4) erfolgen unter kontinuierlicher Differenzierung in der Regel 4 Mitosen, so dass ein Pronormoblast durchschnittlich 16 Erythrozyten hervorbringt. Als Zwischenformen treten basophile, polychromatische und orthochromatische Normoblasten (Erythroblasten) auf. Der Farbumschlag des Plasmas von blau nach rot kommt durch die Abnahme des RNA-Gehaltes und den Anstieg der Hämoglobinkonzentration zustande. Bei jeder Mitose verkleinern sich die Zellen und ihr dichter werdender Kern. Die orthochromatischen Erythroblasten sind nicht mehr mitosefähig. Sie stoßen ihren pyknotischen Kern aus und gehen damit in Retikulozyten über (◘ Abb. 7.5). Retikulozyten enthalten noch Ribosomen, Mitochondrien und einen Golgiapparat. Diese zytoplasmatischen Organellen präzipitieren bei Supravitalfärbung zu einer netzförmigen Struktur, der sog. Substantia reticulofilamentosa. Die Ent-

◄ ◘ **Abb. 7.3a–e.** Erythrozytenformen. a normale Erythrozyten, b hypochrome Erythrozyten, c Poikilozyten, d Mikrosphärozyten, e Megalozyten (aus Löffler et al. Atlas der klinischen Hämatologie. 6. Aufl., Springer, Berlin 2004)

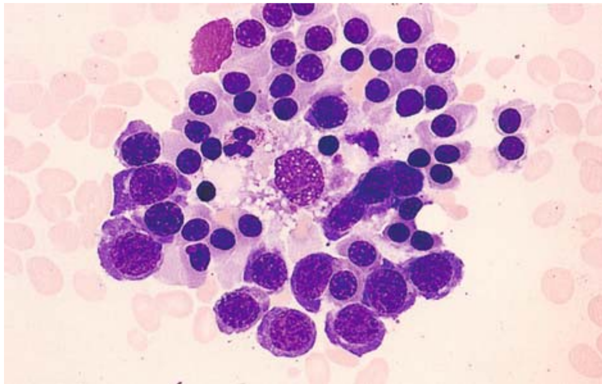


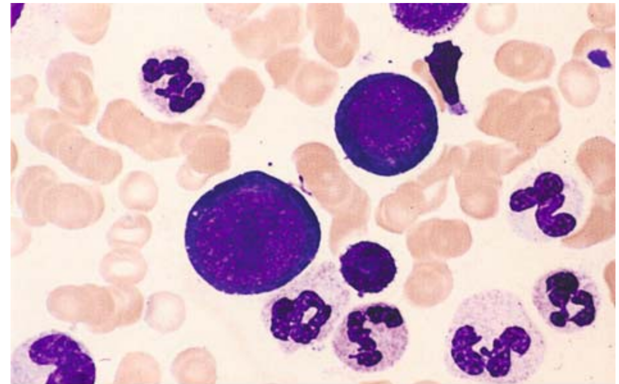
Abb. 7.4. Erythroblasteninsel im Knochenmark mit einem Makrophagen im Zentrum (aus Löffler et al. Atlas der klinischen Hämatologie. Springer, Berlin 2004)

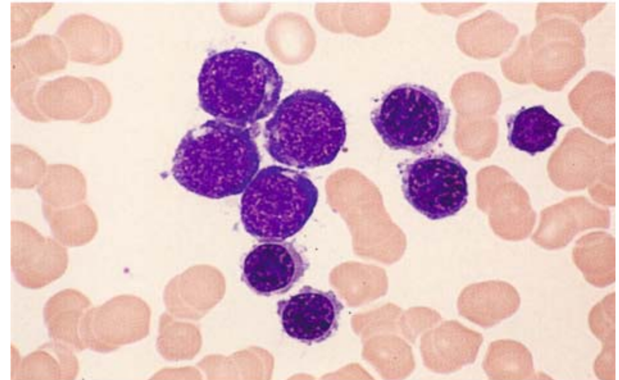
wicklung vom Pronormoblasten zum Retikulozyten dauert etwa 5 Tage. Im peripheren Blut reifen die Retikulozyten in 2–3 Tagen unter Rückbildung der intrazellulären Organellen zu Erythrozyten aus.

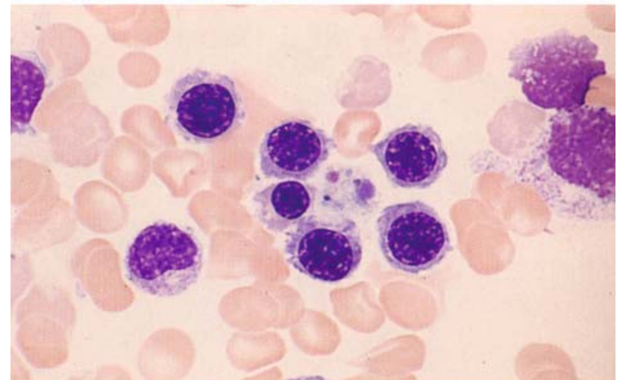
Regulation der Erythropoese

Erythropoetin (EPO): Das erythropoetische Hormon (Glykoprotein, MG 30.000) stimuliert die Erythropoese und reguliert sie zugleich. Hauptangriffspunkt sind die erythroiden **Vorläuferzellen** vom **Typ CFU-E**, die das Hormon zur Proliferation und zur Transformation in **Pronormoblasten** anregt. Bei ungenügender Erythropoetinbildung wird die Erythropoese an dieser Stelle gedrosselt. Akute Erythropoetinausschüttung bewirkt eine vorzeitige Ausschwemmung schon vorhandener Retikulozyten aus dem Knochenmark. Ein zweiter Retikulozytenanstieg folgt erst nach 4–5 Tagen, wenn die Entwicklungszeit vom Pronormoblasten zum Retikulozyten abgelaufen ist.

Steuerung der Erythropoetinsekretion: Bildungsort des EPO sind sauerstoffsensitive peritubuläre Zellen in den Nieren. Sobald der Sauerstoffdruck im Gewebe sinkt, z.B. in der Höhenluft, bei Lungenkrankheiten und zyanotischen Vitien nehmen Synthese und Sekretion des EPO zu. Dabei tritt der **Transkriptionsfaktor HIF** (hypoxia-inducible factor) des EPO-Gens verstärkt in Aktion. Dieser Faktor besteht aus 2 Untereinheiten HIF-α und HIF-β. HIF-α wird in der Zelle ständig gebildet, bei normalem Sauerstoffdruck jedoch weitgehend abgebaut (Abb. 7.6). Das geschieht in einem ersten Schritt dadurch, dass der Sauerstoff 2 Prolinreste des HIF-α-Moleküls hydroxyliert. Über eine Hydroxylgruppe wird HIF-α







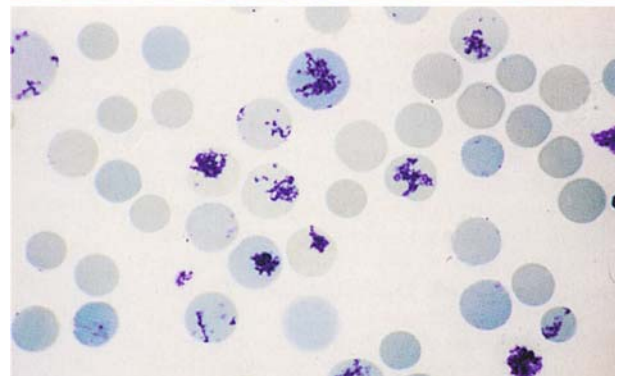


Abb. 7.5a-d. Erythropoese. a Pronormoblasten mit dunkelbasophilem Plasma und feinwabigem Kernchromatin, b basophile Normoblasten, c orthochromatische Normoblasten, d Retikulozyten (Supravitalfärbung) (aus Löffler et al. Atlas der klinischen Hämatologie. 6. Aufl., Springer, Berlin 2004)

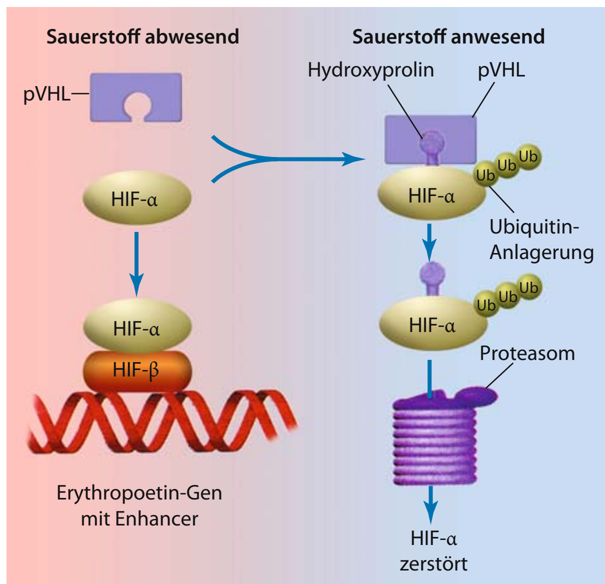


Abb. 7.6. Stimulation des Erythropoetin-Gens durch den Transkriptionsfaktor HIF (hypoxia-inducible factor) bei Sauerstoffmangel (Erläuterung im Text)

dann an das v.-Hippel-Landau-Protein (pVHL) gebunden und von diesem mit dem Signalprotein Ubiquitin verknüpft. Das so markierte HIF-α fällt dem Proteasom, einem zylinderförmigen Proteasenkomplex, anheim, der es zerstört.

Im Sauerstoffmangel bleibt HIF-α intakt und lagert sich zusammen mit HIF-β als dimerer Transkriptionsfaktor HIF an das EPO-Gen an und steigert dessen Transkription. Das EPO-Gen ist eines der Hypoxie-induzierbaren Gene, zu denen auch die Gene für VEGF (vascular endothelial growth factor), PDGF-β (platelet-derived growth factor β) und TGF-α (transforming growth factor α) gehören. Sie alle werden durch den in vielen Geweben vorkommenden Transkriptionsfaktor HIF aktiviert.

Hormonale Einflüsse: Androgene, Wachstumshormon, Schilddrüsenhormone und Dexamethason können in vitro den Erythropoetineffekt auf die erythroiden Progenitorzellen verstärken. **Androgene steigern** darüber hinaus die **renale Ausschüttung von Erythropoetin** und bewirken die höheren Hämoglobinwerte bei Männern gegenüber Frauen.

Einfluss der Hämoglobinbildung im Normoblasten auf Zellteilung und Erythrozytengröße: Die Hämoglobinsynthese beginnt im Pronormoblasten und wird in der Normoblastenreihe unabhängig von den Mitosen fortgesetzt. Das Hämoglobin tritt auch in den Zellkern über und bewirkt dort oberhalb einer kritischen Konzentration, dass der Kern kondensiert und mitoseunfähig wird. Durch diesen Mechanismus werden die Mitosen normalerweise auf der Stufe der polychromatischen Erythroblasten beendet. Im Fall einer gestörten Hämoglobinbildung, z.B. bei Eisenmangel, verzögert sich der Mitosestop. Es kommt nach der vierten zu einer weiteren Zellteilung und damit zur Bildung von abnorm kleinen Erythrozyten (Mikrozyten). Umgekehrt bewirken Beeinträchtigungen der Mitosen, z.B. durch Vitamin-B_{12}-Mangel und Alkoholintoxikation, bei ungestörter Hämoglobinbildung, dass der Mitosestop und die Kernausstoßung schon nach drei Mitosen erfolgen. Als Resultat entstehen abnorm große Erythrozyten (Makrozyten oder Megalozyten).

Messung der Erythropoese

Retikulozytenzählung: Routinemethode zur quantitativen Beurteilung der Erythropoese. Bei starker Aktivierung der Erythrozytenproduktion können die Retikulozytenzahlen auf 25% steigen (normal 5–15‰). Bei inadäquater Erythropoese ist die Retikulozytenzahl nicht dem Grad der Anämie entsprechend erhöht.

Knochenmarkuntersuchung: Die erythropoetische Aktivität ergibt sich aus dem Gesamtzellgehalt und dem Anteil der roten Reihe in den Knochenmarkausstrichen. Die Relation myeloischer zu erythroiden Vorstufen beträgt bei normaler Blutbildung im Durchschnitt 2,3:1 und verkleinert sich bei gesteigerte Erythropoese. Eine erythroide Hyperplasie des Marks bei normaler oder wenig erhöhter Retikulozytenzahl weist auf eine ineffektive Erythropoese hin. Die Markgewinnung erfolgt in der Regel durch Beckenkammpunktion (Spina iliaca posterior superior) mit Aspiration und bei entsprechender Indikation mit Biopsie. Falls der Beckenkamm schlecht zugänglich ist, kann eine Sternalpunktion durchgeführt werden.

Ferrokinetische Untersuchungen: Nach Injektion von radioaktiv markiertem Eisen (^{59}Fe), das im Plasma an Transferrin gebunden ist, können folgende Parameter gemessen oder berechnet werden:

- **Halbwertszeit des Eisens im Plasma (t 1/2):** Normal 86 min; verlängert bei hypoplastischer Anämie wegen geringer Eisenaufnahme im Knochenmark; verkürzt bei gesteigerter effektiver oder ineffektiver Erythropoese wegen vermehrter Eisenaufnahme des hyperplastischen Knochenmarks.
- **Plasmaeisentransportrate (PIT):** Rate, mit der Eisen das Plasma verlässt. Normal 0,7 mg/Tag/dl Blut; herabgesetzt bei hypoplastischer Anämie (0,45 mg/Tag/dl); erhöht bei hämolytischer Anämie infolge der kompensatorischen Erythropoesesteigerung (3,42 mg/Tag/dl); stark erhöht bei Thalassämia major infolge der extrem gesteigerten, aber ineffektiven Erythropoese (6,87 mg/Tag/dl).
- **Reutilisation durch die Erythrozyten (RCU):** Eiseneinbau in neu gebildete rote Blutkörperchen. Normal 80% der Tracerdosis; bei hypoplastischer Anämie 23%; bei hämolytischer Anämie 57%; bei Thalassämia major 18%, da die meisten roten Vorstufen schon im Knochenmark lysieren.

Erythropoetinbestimmung im Serum: Normalwerte mit dem RIA-Test 10–20 mU/ml. Exponentieller Konzentrationsanstieg

reziprok zum Hämatokrit bei allen Anämien, die nicht durch eine Nierenkrankheit kompliziert sind. Eine Erythropoesesteigerung kann trotz des erhöhten Hormonspiegels ausbleiben, wenn die Zielzellen ungenügend ansprechen. Bei renalen Anämien ist das Plasmaerythropoetin erniedrigt oder normal statt erhöht. Bei Polycythaemia vera liegen die Werte unter 10 mU/ml, bei sekundären Polyzythämien meistens über 30 mU/ml. Polzythämien bei einigen Nierenzellkarzinomen sind durch erhöhtes Serum-EPO gekennzeichnet (▶ Kap. 3.11).

Abbau der Erythrozyten

Lebensdauer der Erythrozyten: Normalwert 120 Tage. Zur direkten Messung sind 2 Gruppen von Methoden geeignet:

- **Kohortenmethoden:** Durch kurzzeitige Gabe eines Radioisotops (^{15}N-markiertes Glyzin oder ^{59}Fe) wird ein altersgleiches Kollektiv junger Erythrozyten markiert. Die Radioaktivität des Blutes bleibt dann bis zum steilen Abfall am Ende der Erythrozytenlebensdauer auf einem Plateau.
- **Methoden mit randomisierter Markierung:** Gemessen wird die Elimination einer markierten Erythrozytencharge aus dem zirkulierenden Blut, die normalerweise jede Altersklasse der Zellen in gleicher Menge enthält. Folglich kommt es zu einem linearen Abfall der Markierung bis zum Ende der Erythrozytenlebensdauer bzw. zu einer Halbwertszeit, die der halben Lebensdauer entspricht. In der Praxis appliziert man bevorzugt eine in vitro mit ^{51}Cr markierte Blutprobe der Probanden. Da in vivo ein Teil des ^{51}Cr aus den Erythrozyten diffundiert, resultiert ein exponentialer Aktivitätsabfall im zirkulierenden Blut, der bis zur Halbwertszeit registriert wird. Als Messergebnis erhält man die sog. scheinbare halbe Erythrozytenüberlebenszeit (Normalwerte 26–32 Tage), die mit der wahren Lebensdauer hinreichend genau korreliert. Durch Szintigraphie kann der Ort des Abbaus festgestellt werden.

Physiologischer Altersabbau der Erythrozyten: Erfolgt durch die Makrophagen in Milz, Leber und Knochenmark. Welche Altersveränderungen der Erythrozyten das Signal zu ihrer Zerstörung geben, ist ungeklärt. Die meisten alten und leicht geschädigten roten Blutzellen eliminiert die Milz, die sensibler auf Erythrozytendefekte reagiert als Leber und Knochenmark. Nach Milzexstirpation ist die Erythrozytenlebensdauer nicht verlängert, doch bewirkt die Entfernung der Milz bei der hereditären Sphärozytose, dass sich die Überlebenszeit der Erythrozyten normalisiert, obwohl der Membrandefekt bestehen bleibt. In der Milz gelangen etwa 5% des durchfließenden Blutes nicht über eine geschlossene Gefäßbahn in die venösen Sinus, sondern fließen durch offene Arteriolen zunächst in das von Makrophagen gebildete Maschenwerk der roten Pulpa. Dort werden sie einige Zeit zurückgehalten, da sie die engen Spalten der abführenden venösen Sinusgefäße nur langsam und unter Verformung passieren können. Während des Arrestes fallen Erythrozyten mit veränderter Membran, erhöhter Viskosität des Zellinhalts oder herabgesetzter Deformierbarkeit der Zerstörung durch Makrophagen anheim.

Pathologisch gesteigerter Erythrozytenabbau: Eine vorzeitige Zerstörung der Erythrozyten kann durch folgende Mechanismen zustande kommen:

- **Verlängerter Arrest in der Milz:**
  - Bei herabgesetzter Verformbarkeit der Erythrozyten durch hereditäre und erworbene Membrandefekte oder erhöhte Viskosität des Zellinnern (abnorme Hämoglobine, Sichelzellen, Heinzkörperbildung, Dehydratation).
  - Bei Hyperplasie der Milz, die auch die Verweildauer normaler Erythrozyten verlängert (Hypersplenismus). Die Stase in der Milz bewirkt eine Zellschädigung, der die Zerstörung durch die Makrophagen folgt.
- **Veränderungen an der Zelloberfläche:** Durch Bindung von Immunglobulinen (induzieren Zerstörung durch Makrophagen) oder Komplementfaktoren (bewirken Spärozytenbildung und intravaskuläre Lyse). Hämolyse bei Seifenabort.
- **Traumatische Schädigung:** Fragmentierung und Zerstörung an Herzklappenprothesen, bei Marschhämoglobinurie und Mikroangiopathie mit Fibrinfäden im Gefäßlumen. Fragmentierung bei Verbrennungen. Traumatische Hämolysen erfolgen überwiegend intravaskulär.

7.1.4 Granulozyten

Weißes Blutbild

Die Normalwerte der Bestandteile des weißen Blutbildes sind in ◘ Tab. 7.2 zusammengefasst.

Granulozytopoese

Proliferation und Differenzierung der granulozytären Vorläuferzellen: Zu den Granulozyten gehören Neutrophile, Eosinophile und Basophile. Sie haben gesonderte Progenitorzellen und Entwicklungsreihen, lassen sich morphologisch aber erst nach dem Auftreten ihrer spezifischen Granula im Myelozytenstadium unterscheiden. In der Reihe der neutrophilen Granulozytenvorstufen folgen aufeinander:

- **Myeloblast:** Große Zelle (Durchmesser 14–20 µm); Kern rund, fein strukturiert mit mehreren hellen Nukleolen; Plasmasaum schmal, basophil, granulafrei. Endoplasmatisches Retikulum und Golgiapparat schwach peroxidasepositiv (◘ Abb. 7.7a).
- **Promyelozyt:** Etwas größer als der Myeloblast; Kern rund oder leicht gedellt, fein strukturiert. Im schmalen Zytoplasmasaum azurophile Granula (◘ Abb. 7.7b).
- **Neutrophiler Myelozyt:** Große Zellen mit exzentrischem, leicht gedelltem Kern und breitem Zytoplasmasaum, der reichlich feine neutrophile Granula enthält (◘ Abb. 7.7c).
- **Neutrophiler Metamyelozyt:** Auch Jugendlicher genannt. Deutlich kleiner als der Myelozyt, nicht mehr mitosefähig mit exzentrisch gelegenem eingebuchtetem Kern. Im breiten Plasmasaum neutrophile Granula (◘ Abb. 7.7d).
- **Neutrophiler Stabkerniger:** Etwas kleiner als der Metamyelozyt. Kern stabförmig mit kondensiertem Chromatin und

Tabelle 7.2. Normalwerte der Blutbestandteile des weißen Blutbildes

Alter	Blutbestandteile		Normalwerte
Erwachsene	Gesamtzahl der Blutbestandteile		$4{,}0–9{,}0 \times 10^3/mm^3$
	Neutrophile	Stabkernige Segmentkernige	0–5% 50–70%
	Eosinophile		2–4%
	Basophile		0–1%
	Lymphozyten		21–40%
	Monozyten		1–6%
Kinder	Gesamtzahl der Blutbestandteile		$8{,}0–12{,}0 \times 10^3/mm^3$
	Neutrophile	Stabkernige Segmentkernige	0–10% 25–65%
	Eosinophile		1–5%
	Basophile		0–1%
	Lymphozyten		25–50%
	Monozyten		1–6%

7

Einschnürungen, aber nur bis zur Hälfte des Durchmessers. Plasma rosa mit neutrophilen Granula (Abb. 7.7d rechts).

- **Neutrophiler Segmentkerniger:** Reifer Granulozyt mit mehrfach segmentiertem Kern. Die Segmente sind durch dünne Chromatinbrücken verbunden. Neutrophile haben ein rosafarbenes Plasma mit sehr feinen, violetten Granula (Abb. 7.7e).
- **Eosinophile Granulozyten:** Der Entwicklungsgang der Eosinophilen entspricht dem der Neutrophilen. Vom Myelozytenstadium an sind sie durch grobe, das Zytoplasma ausfüllende eosinophile (bräunlich aussehende) Granula gekennzeichnet. Abb. 7.7f zeigt zwei eosinophile, segmentkernige Granulozyten.
- **Basophile Granulozyten:** Von der Myelozytenstufe an sind sie mit tief basophilen Granula angefüllt, die den Zellkern weitgehend verdecken. In Abb. 7.7g ein basophiler neben einem neutrophilen Granulozyten.

Quantitative Differenzierung der Knochenmarkzellen: In Ausstrichen des normalen Knochenmarks (Auszählung von 500 kernhaltigen Zellen) ergibt sich eine relativ große Streubreite, die Durchschnittswerte in Prozentanteilen enthält Tab. 7.3.

Regulation der Granulozytopoese: Im Knochenmark wird die Bildung der Neutrophilen, Eosinophilen und Monozyten primär durch den Wachstumsfaktor GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) stimuliert, der bereits auf die Progenitorzelle einwirkt. Das Glykoprotein liegt auch in rekombinanter Form aus Hefe vor (Sargramostim) und wurde nach Knochenmarktransplantation zur Abkürzung der neutropenischen Phase eingesetzt. Die Entwicklung der Basophilen wird durch den Stammzellfaktor (CSF) bzw. und Zytokine gesteuert.

Für Proliferation, Differenzierung und Funktion der neutrophilen Granulozyten ist hauptsächlich der Wachstumsfaktor G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) zuständig, der an den neutrophilen Vorläuferzellen angreift. Das Glykoprotein konnte gentechnologisch in E. coli hergestellt werden. Der rekombinante humane G-CSF, Filgastrim (Neupogen®) benannt, wird erfolgreich zur Behandlung von Neutropenien diverser Ursachen verwendet. Mit G-CSF lassen sich aus dem Knochenmark auch die multipotenten hämatologischen Stammzellen mobilisieren, ein Effekt, der für die Gewinnung von Stammzellen zur Transplantation von großer Bedeutung geworden ist.

Kinetik der Granulozyten

Neutrophile: Vorstufen und reife Zellen verteilen sich auf 3 Kompartimente, die nur in einer Richtung durchlaufen werden, da keine Rezirkulation stattfindet:

- **Knochenmark:** Im mitotischen Pool (Progenitorzellen, Myeloblasten, Promyelozyten, Myelozyten) erfolgen Proliferation und Reifung, im nichtmitotischen Pool (Metamyelozyten, Stabkernige, Segmentkernige) nur noch Ausreifung und Speicherung. In der mitotischen Phase, die etwa 6 Tage dauert, gehen aus einem Myeloblasten in einer Folge von 5 Teilungsschritten 32 Myelozyten hervor. Deren Ausreifung und die Speicherung der Segmentkernigen nimmt weitere 8 Tage in Anspruch, kann aber bei Infektionen auf 2 Tage verkürzt werden. Der nichtmitotische Reifungs- und Speicherungspool ist etwa 8-mal so groß wie der gesamte Neutrophilenpool des Blutes, stellt also eine beträchtliche Reserve dar.
- **Blut:** Der totale Neutrophilenpool des Blutes (TBGP) setzt sich zu gleichen Teilen aus dem zirkulierenden Neutrophi-

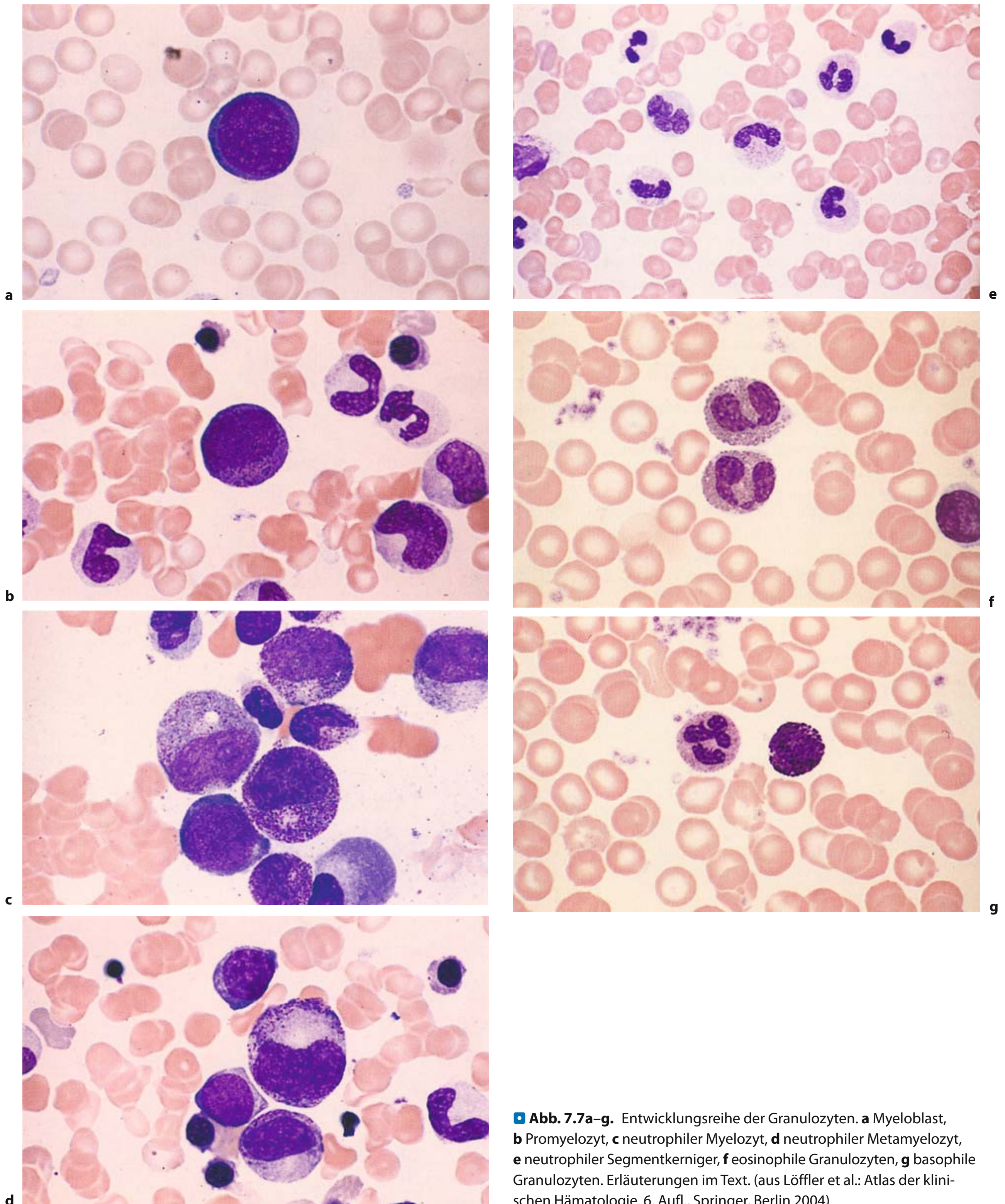


Abb. 7.7a–g. Entwicklungsreihe der Granulozyten. **a** Myeloblast, **b** Promyelozyt, **c** neutrophiler Myelozyt, **d** neutrophiler Metamyelozyt, **e** neutrophiler Segmentkerniger, **f** eosinophile Granulozyten, **g** basophile Granulozyten. Erläuterungen im Text. (aus Löffler et al.: Atlas der klinischen Hämatologie. 6. Aufl., Springer, Berlin 2004)

Tabelle 7.3. Durchschnittswerte der Knochenmarkzellen im normalen Knochenmark

Knochenmarkzellen		Anteil in %
Neutrophile Reihe (gesamt)		53,6
	Myeloblasten	0,9
	Promyelozyten	3,3
	Myelozyten	12,7
	Metamyelozyten	15,9
	Stabkernige	12,4
	Segmentkernige	7,4
Eosinophile Reihe (gesamt)		3,1
	Myelozyten	0,8
	Metamyelozyten	1,2
	Stabkernige	0,9
	Segmentkernige	0,5
Basophile und Mastzellen		<0,1
Erythrozytäre Reihe (gesamt)		25,6
	Proerythroblasten	0,6
	basophile Normoblasten	1,4
	polychromatische Normoblasten	21,6
	orthochromatische Normoblasten	2,0
Lymphozyten		16,2
Plasmazellen		1,3
Monozyten		0,3
Megakaryozyten		<0,1
Retikulumzellen		0,3

lenpool (CGP) und dem marginalen Neutrophilenpool (MGP) zusammen, der am Endothel der kleinen Blutgefäße, speziell der postkapillären Venolen, haftet. Körperliche Anstrengung, Adrenalininjektion, paroxysmale Tachykardien und zerebrale Krampfanfälle können durch Mobilisierung des marginalen Pools zu einer flüchtigen Neutrophilie ohne Linksverschiebung führen. Fünf Stunden nach intravenöser Cortisolinjektion steigt die Neutrophilenzahl um 4000/mm^3, bedingt durch vermehrte Ausschüttung aus dem Knochenmark, verzögerten Übertritt in die Gewebe und Verlagerung von Neutrophilen aus dem marginalen in den zirkulierenden Pool. Die normale Halbwertszeit der Neutrophilen im Blut beträgt nur 6–8 Stunden.

- **Gewebe:** Nach der Auswanderung in die Gewebe überleben die Neutrophilen noch für 2–3 Tage, ohne in die Blutbahn zurückzukehren. Sie werden an den Schleimhäuten der Atemwege und des Gastrointestinaltraktes ausgeschieden oder in Milz, Leber und anderen Organen abgebaut. Chemotaktische Stimuli lenken sie in entzündete, infizierte oder traumatisierte Regionen.

Eosinophile: Produktion im Knochenmark, das 3–5% Eosinophile enthält, darunter knapp die Hälfte an reifen Formen. Die Ausreifung bis zur Ausschwemmung ins Blut dauert 3–5 Tage. Der Transit vom Blut ins Gewebe dauert etwa 24 Stunden. Die Eosinophilen residieren hauptsächlich in den Geweben, im Blut zirkuliert nur ein kleiner Teil des Gesamtpools. Die normale absolute Eosinophilenzahl im Blut beträgt (mit automatischen Zellgeräten gemessen) 35–350/mm^3, der prozentuale Anteil im Blutausstrich maximal 4%. Glukokortikoide und ACTH senken die Eosinophilenzahl im Blut durch Marginalisierung der Zellen und Hemmung ihrer Ausschwemmung aus dem Knochenmark. Gesteigert wird die Eosinophilenproduktion durch Faktoren aus stimulierten T-Lymphozyten (IL-3, IL-5).

Basophile: Proliferation und Reifung im Knochenmark dauern durchschnittlich 7 Tage. Die Halbwertszeit im zirkulierenden Blut beträgt etwa 5 Stunden. Das Schicksal der Basophilen im Gewebe ist unbekannt. Dort werden sie nur bei immunologischen und entzündlichen Reaktionen angetroffen. Glukokortikoide induzieren einen parallelen Abfall der Basophilen und Eosinophilen im Blut. Bei Atopikern fluktuiert die Basophilenzahl mit der IgE-Konzentration. Die Gewebemastzellen sind den Basophilen ähnlich, gehen aber nicht aus ihnen hervor. Sie zirkulieren nicht im Blut, sondern residieren und proliferieren im Gewebe mit einer Lebensdauer von Wochen oder Monaten.

Funktion der Granulozyten

Neutrophile: Abwehr bakterieller Infektionen durch folgende Mechanismen:

- **Chemotaxis:** Gerichtete amöboide Bewegung zum Entzündungsherd entlang einem Konzentrationsgradienten chemotaktischer Substanzen (durch Antigen-Antikörper-Reaktionen freigesetzte Komplementkomponenten C5a und C3b, Formylpeptide aus Bakterien, Peptide aus Lymphozyten, Leukotrien-B4, Plättchenaktivierungsfaktor u.a.).
- **Anheftung:** Voraussetzung für die Phagozytose. Erst nach Beschichtung mit Opsoninen (spezifischen Antikörpern, Komplement, anderen thermolabilen Plasmafaktoren, Lysozym) werden die Bakterien fest an die Neutrophilen gebunden (durch Membranrezeptoren, die mit der Fab-Region der Antikörper und mit verschiedenen Komplementkomponenten reagieren).
- **Phagozytose:** Einschließung des Mikroorganismus durch Pseudopodien und eine Invagination der Zellmembran in ein Bläschen (Phagosom), das in die Zelle aufgenommen wird, durch seine Membran jedoch vom Zytoplasma getrennt bleibt. Anschließend Fusion der primären und sekundären neutrophilen Granula mit dem Phagosom und Ausschüttung ihres Inhalts (digestive Enzyme und antibakterielle Substanzen) in die Vakuole. Es folgt die Abtötung des Mikroorganismus durch:
  - oxydative Schädigung (O_2^-, OH^-, H_2O_2), vor allem durch Hypochlorid (OCl^-, das durch die Myeloperoxidase aus Chlorid und H_2O_2 gebildet wird)
  - sauerstoffunabhängige bakterizide Faktoren (Lysozym, kationische Proteine, Laktoferrin, Azidität)
  - Verdauung des Mikroorganismus mittels digestiver Enzyme aus den neutrophilen Granula. Zuletzt entleert sich das Phagosom nach außen (Exozytose).

  Manche Erreger (virulente Staphylokokken) werden zwar phagozytiert, aber nicht abgetötet. Sie können sich im Neutrophilen vermehren und ihn zerstören. Nicht abgebaut werden auch phagozytierte Kristalle aus Harnsäure (Gicht) und Hydroxylapatit. Sie durchbrechen die Membran des Phagosoms, so dass destruierende Enzyme und Substanzen aus der Vakuole ins Zytoplasma eindringen und die Zelle lysieren. Aus den untergehenden Neutrophilen werden Stoffe freigesetzt, die im umgebenden Gewebe eine Entzündungsreaktion hervorrufen.
- **Sekretorische Funktion:** Nach Stimulation der Zellmembran (z.B. durch Bakterienpeptide oder Komplementfaktoren) können primäre und sekundäre Granula, gesondert oder gemeinsam, ihren Inhalt nach außen entleeren (Exozytose), auch ohne dass eine Phagozytose erfolgt. Diese Stoffe wirken als Mediatoren der Entzündungsreaktion. Sezerniert werden auch Pyrogene und Lysozym sowie B_{12}-bindende Proteine (Transcobalamine I und III), deren Serumkonzentration bei chronischen myeloischen Leukämien und Myelofibrosen erhöht ist.

Eosinophile: Nach Aktivierung durch Chemokine und Zytokine sezernieren die Zellen zahlreiche Wirkstoffe, die überwiegend in den großen Granula enthalten sind:

- **Enzyme:** eosinophile Peroxidase und Kollagenase
- **toxische Proteine:** MBP (major basic protein), eosinophiles kationisches Protein und Neurotoxin
- **Zytokine:** IL-3, IL-5, GM-CSF
- **Chemokine:** IL-8
- **Lipidmediatoren:** Leukotriene und Plättchen-Aktivierungsfaktor (PAF).

Mit diesem Arsenal von aktiven Substanzen üben die Eosinophilen hauptsächlich 2 Funktionen aus:

- **Abtötung von Helminthen-Larven:** Schutzmechanismus gegen nicht phagozytierbare Gewebsparasiten (Schistosoma, Trichinella u.a.). Nach Reaktion der Larven mit Antikörpern und Komplementfaktoren erfolgt die Bindung der Eosinophilen, die ihre Granula in den Larvenkörper entleeren.
- **Verstärkung allergischer Reaktionen:** Eosinophile werden durch Chemotaxine angezogen, die bei der Reaktion von Antigen-Antikörper-Komplexen mit dem Komplementsystem entstehen. Sie entfalten dann diverse proinflammatorische Effekte und können Gewebe- und Organschäden verursachen.

Basophile und Gewebemastzellen: Sie fixieren an ihrer Oberfläche Antikörper vom Typ IgE und liefern nach Antigenkontakt unter Degranulation die Mediatoren für allergische Reaktionen vom Soforttyp. Die Zellen bleiben dabei intakt. Die Basophilen reagieren überwiegend im zirkulierenden Blut, die Gewebemastzellen im Bindegewebe, insbesondere unter dem Epithel der Haut und der Schleimhäute. Ein Teil der Mediatoren ist in den Granula präformiert (Histamin, Heparin, Chondroitinsulfat, Proteasen), andere werden erst nach Aktivierung der Zellen gebildet (Prostaglandin D_2, Leukotriene, Plättcheninaktivierungsfaktor). Basophile und Mastzellen können auch durch andere Faktoren als IgE zur Freisetzung von Mediatoren stimuliert werden (Komplementfragmente, neutrophile lysosomale Enzyme, Insektengifte, Röntgenkontrastmittel, Narkotika u.a.). Die Basophilen enthalten in ihren Granula das helminthentoxische MBP, jedoch in geringerer Menge als die Eosinophilen.

7.1.5 Monozyten und Makrophagen

Monozytopoese und Monozyten-Makrophagen-Transformation

Die Vorläuferzelle des Monozyten-Makrophagen-Systems entsteht im Knochenmark aus der bipotenten Vorläuferzelle der Granulozyten und Monozyten (siehe Abb. 7.1). In der monozytären Entwicklungsreihe werden folgende Formen unterschieden:

- **Monoblast:** In Knochenmarkausstrichen spärlich vertreten und vom Myeloblasten kaum zu unterscheiden. Der Kern ist groß, minimal gedellt, fein strukturiert und enthält 1–2 Nukleolen. Der Plasmasaum ist tief basophil und granulafrei.

- **Promonozyt:** Kern unregelmäßig geformt mit tiefen Einbuchtungen, fein strukturiert. Zytoplasma basophil mit wenigen feinen, lila bis rot gefärbten Granula.
- **Monozyt:** Größer als Granulozyten, Kern gelappt, oft nierenförmig mit feinem Chromatin, Zytoplasma hellblau bis grau mit feinen roten Granula (Abb. 7.8a).
- **Makrophage:** Aus den Blutmonozyten entstehende Gewebeform des mononukleären Phagozyten. Größer als der Monozyt (Durchmesser 25–50 µm). Kern exzentrisch gelegen, im reichlichen bläulichen Zytoplasma, das durch Ausläufer unregelmäßig begrenzt erscheint und phagozytierte Einschlüsse enthält (Abb. 7.8b).
  Lokalisation: Knochenmark (»Nurse-Zellen« der Erythroblasten), Knochen (Osteoklasten), Leber (Kupffer-Zellen), Milz, Lymphknoten, Darmschleimhaut, Peritoneum, Lunge (interstitielle und alveoläre Makrophagen), Pleura, Nieren (Mesangiumzellen), Gonaden, Synovialis und Gehirn (Mikroglia). Form und Funktion der Makrophagen sind je nach Standort unterschiedlich. Zur terminalen Differenzierung tragen lokale Faktoren bei. Makrophagen können Granulome bilden, in denen mehrkernige Riesenzellen vorkommen, die durch Fusion einkerniger Makrophagen oder durch Endoreduplikation des Zellkerns entstehen.

7

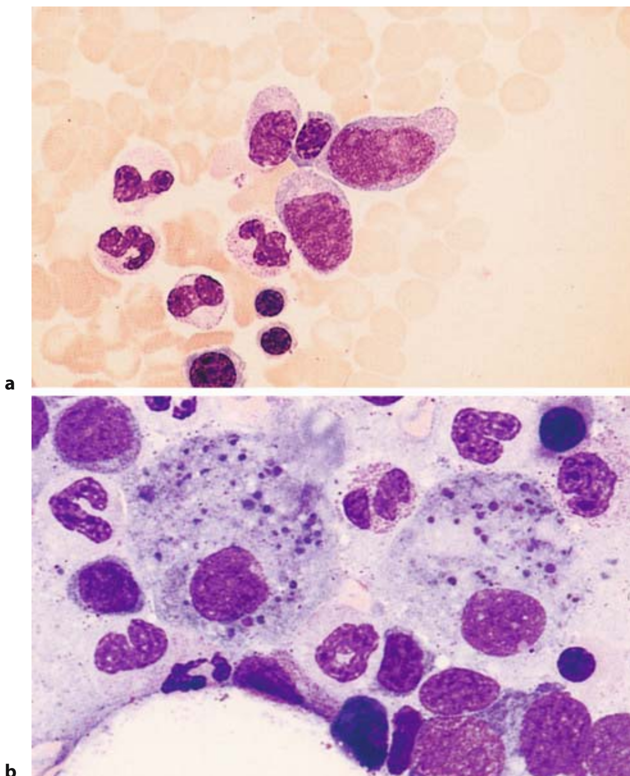


Abb. 7.8a, b. Monozyten und Makrophagen. **a** Monozyten im Blutausstrich, **b** Makrophagen im Knochenmark (aus Löffler et al. Atlas der klinischen Hämatologie. 6. Aufl., Springer, Berlin 2004)

Regulation des Monozyten-Makrophagen-Systems

Kontrolliert wird die alltägliche Produktion von Monozyten hauptsächlich von den Wachstumsfaktoren, GM-CSF und M-CSF. Aktivierte Makrophagen proliferieren in situ und regen durch Sekretion von M-CSF und GM-CSF selbst die Monozytopoese an. Zusätzlich steigern sie die Bildung beider Wachstumsfaktoren seitens der Fibroblasten und Endothelzellen durch die Freisetzung von IL-1 und den Tumornekrosefaktor (TNF). Andererseits können Makrophagen Prostaglandine der E-Reihe mit hemmender Wirkung auf die Monozytopoese produzieren. Glukokortikoide bewirken eine Monozytopenie und hemmen den Übertritt der Monozyten aus der Blutbahn in die extrazelluläre Flüssigkeit und die Gewebe.

Kinetik der Monozyten und Makrophagen

Monozyten: Proliferation und Differenzierung der Promonozyten im Knochenmark dauern etwa 2½ Tage. Reife Monozyten verlassen das Mark innerhalb eines Tages nach der letzten Zellteilung, bilden also keinen Reservepool. Im Blut zirkulieren die Monozyten mit einer Halbwertszeit von 1–3 Tagen. Dabei findet noch eine geringe Vermehrung durch Mitosen statt. Die Existenz eines marginalen Pools an der Gefäßwand ist fraglich. Eine Rezirkulation aus dem Gewebe unterbleibt.

Makrophagen: Der Makrophagenpool im Gewebe wird durch Transformation von Monozyten aus dem Blut und durch eigene Proliferation ergänzt, die vor allem im Bereich entzündlicher Läsionen stattfindet. Er ist etwa 400-mal so groß wie der Monozytenpool des Blutes. Makrophagen gelangen nicht in den Blutkreislauf zurück. Ihre Lebensdauer scheint zwischen mehreren Wochen und einigen Monaten zu variieren.

Funtionen des Monozyten-Makrophagen-Systems

Das Monozyten-Makrophagen-System (MPS: mononuclear phagocyte system) dient der Abwehr, Reinigung und Speicherung. Es wurde früher mit retikulinbildenden Fibroblasten und Endothelzellen, unter dem Begriff des retikuloendothelialen Systems (RES) zusammengefasst. Dieser Terminus wird neuerdings kaum noch verwendet, weil Fibroblasten und Endothelzellen nicht hämatopoetischen Ursprungs sind und sich auch in funktioneller Hinsicht erheblich von den Makrophagen unterscheiden.

Abwehrfunktion: Die Makrophagen haben eine Schlüsselrolle bei der angeborenen und adaptiven Immunität gegen Infektionen. Ihre Funktionen sind

- Mitwirkung bei Entzündungsreaktionen
- Phagozytose und Abtötung von Krankheitserregern
- Aktivierung des lymphozytären Immunsystems durch Aufbereitung und Präsentation von Fremdantigenen
- Zerstörung von Fremdantigenen nach Stimulation durch Helfer-Lymphozyten
- Elimination von Tumorzellen.

Reinigungsfunktion: Phagozytose und Abbau gealterter oder abgestorbener Zellen, Beseitigung nekrotischen Materials und überflüssigen Gewebes (z.B. im Knochen).

Speicherfunktion: Eisenspeicherung im Knochenmark für die Erythropoese. Dort bilden die Makrophagen auch hämatopoetische Wachstumsfaktoren. Speicherung unverdaulicher Partikel (z.B. Kohlenstaub und Silikate in der Lunge), Fettspeicherung in Atheromen, abnorme Speicherung bei den durch lysosomale Enzymdefekte bedingten Speicherkrankheiten.

Funktionsmechanismen

Makrophagen besitzen ein vielseitiges Reaktionsvermögen. Durch zahlreiche spezifische Membranrezeptoren, aber auch durch unspezifische Adhäsionsmoleküle nehmen sie Kontakt mit ihrer Umgebung auf. Liganden dieser Oberflächenstrukturen lösen die diversen Reaktionen der Makrophagen aus: Endozytose von Partikeln (Phagozytose) und gelösten Substanzen (Pinozytose), Steigerung des Zellstoffwechsels und der Proteinsynthese, Enzymaktivierungen, Produktion von Zytokinen und zytotoxischen Metaboliten (Sauerstoff- und Stickstoffverbindungen) und Expression von MHC-Molekülen zur Antigenpräsentation für T-Helferzellen. Nach ihrem Reaktionsmuster lassen sich ruhende, inflammatorische und maximal aktivierte Makrophagen unterscheiden.

Ruhende Makrophagen

Entfernen in Leber und Milz gealterte Erythrozyten. Beseitigen Zelldetritus. Phagozytieren opsonierte Partikel, die zuvor an Membranrezeptoren für die Fc-Region von Immunglobulinen (FcR) und für Komplement (CR) gebunden werden. Reagieren rezeptorvermittelt mit chemotaktischen Peptiden. Zeigen aber nur geringe keimtötende und zelltötende Aktivität.

Inflammatorische Makrophagen

Sie sind die wichtigste Komponente der angeborenen Immunität (► Kap. 8). Sie sind aktiviert zu gesteigerter Expression von Membranrezeptoren (FcR), verstärkter Phagozytose und hoher, qualitativ veränderter Sekretionsleistung fähig. Sezerniert werden die Interleukine 1, 6, 8 und 12 sowie der Tumornekrosefaktor α (TNF-α). Zu den an der Entzündungsreaktion teilnehmenden Sekretionsprodukten gehören neutrale Proteasen (Elastase, Kollagenase), diverse Gerinnungsfaktoren (X, IX, VII, V, II, Gewebefaktor), die Komplementfaktoren C1–C5 (deren Spaltprodukte teils als Opsonine, teils als vasoaktive Mediatoren wirken), der Plasminogenaktivator und ein Inhibitor des Plasminogenaktivators zur Gegenregulation. Herabgesetzt ist die Sekretion der Prostaglandine, wodurch deren hemmende Wirkung auf die Immunantwort gedrosselt wird. Mit Wachstumsfaktoren werden Endothelzellen und Fibroblasten zur Proliferation angeregt (Regenerationsphase).

Aktivitätsschub durch T-Helferzellen

Wenn den Makrophagen, die Abtötung phagozytierter Erreger nicht gelingt, exprimieren sie an ihrer Oberfläche antigene Peptide aus den Mikroorganismen, um Verstärkung durch adaptive Immunreaktionen zu erreichen. Sie präsentieren die Antigene im Komplex mit MHC-Molekülen der Klasse II, worauf diese von spezifischen T-Helferzellen erkannt und gebunden werden. Die bakterizide Aktivität der Makrophagen wird zum einen durch den Kontakt mit den T-Helferzellen gesteigert, zum anderen durch Interferon γ (INF-γ), das die Helferzellen nach der Reaktion mit dem Antigen sezernieren. Die aktivierten Makrophagen sezernieren ihrerseits IL-1, das die Proliferation der Helferzellen anregt. Die maximal aktivierten Makrophagen erlangen ausreichendes Killerpotenzial gegen phagozytierte Erreger durch Bildung zytotoxischer Sauerstoffradikale und Nitroverbindungen.

7.1.6 Lymphozyten und Plasmazellen

Morphologie

Lichtmikroskopisch ist keine Differenzierung zwischen B- und T-Zellen möglich. Unterscheiden lassen sich folgende Formen:

Lymphoblast: In Knochenmarkausstrichen spärlich anzutreffen. Durchmesser 10–20 µm, Kontur scharf. Kern exzentrisch oder zentral gelegen, rund mit feinem Chromatingerüst, Zytoplasma granulafrei.

Großer granulärer Lymphozyt: Repräsentiert die natürlichen Killer-Zellen. Im peripheren Blut beträgt ihr Anteil 10–15% der Lymphozyten. Durchmesser 9–18 µm. Kontur scharf, Kern exzentrisch, rund oder gedellt, im relativ breiten Zytoplasmasaum zahlreiche grobe Azurgranula (◘ Abb. 7.9a).

Normaler Lymphozyt: Zu dieser Form gehören B- und T-Lymphozyten. Es sind kleine, scharf begrenzte Zellen mit dichtem rundem Kern und einigen feinen azurophilen Granula im schmalen Plasmasaum. Von den im Blut zirkulierenden Lymphozyten sind 10–13% B-Zellen und 70–75% T-Zellen (◘ Abb. 7.9b).

Plasmazelle: Ausreifungsstadium der B-Lymphozyten. Normalerweise nur im Knochenmarkausstrich anzutreffen. Durchmesser 12–16 µm. Rundliche oder ovale Zelle mit exzentrischem, radförmigem Kern und tiefblauem Zytoplasma, das perinukleär aufgehellt sein kann (◘ Abb. 7.9c).

CD-Marker

Zur Charakterisierung bzw. Identifizierung der Lymphozyten und ihrer Vorstufen dienen spezifische Oberflächenproteine, die mit monoklonalen Antikörpern gegen ihre diversen Epitope nachzuweisen sind und deshalb als CD-Antigene (clusters of differentation) bezeichnet werden. Sie repräsentieren den sog. Immunphänotyp der Lymphozyten, der in Zellsuspensionen mittels Durchflusszytometrie im Gewebe immunhistologisch bestimmt werden kann und Aufschluss über den Lymphozytentyp gibt. Die CD-Marker werden im Laufe der Zellreifung in bestimmter Reihenfolge exprimiert und verschwinden zum Teil wieder, so dass

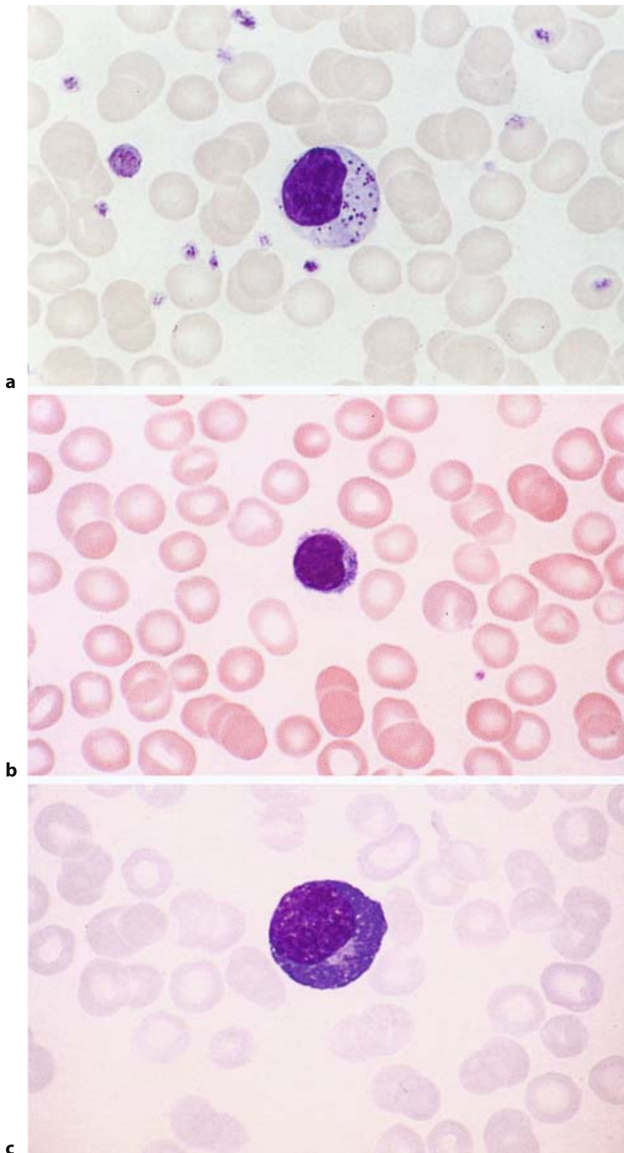


Abb. 7.9a–c. Lymphozyten und Plasmazelle. **a** Großer granulierter Lymphozyt (NK-Zelle), **b** normaler Lymphozyt, **c** Plasmazelle (aus Löffler et al. Atlas der klinischen Hämatologie. 6. Aufl., Springer, Berlin 2004)

sich für jede Entwicklungsstufe ein charakteristischer Immunphänotyp ergibt (s. unten). Struktur und Funktion der CD-Proteine sind teilweise bekannt. Sie dienen u.a. als Adhäsionsmoleküle, zur Signalübermittlung nach Antigenkontakt oder als Rezeptoren für Interleukine, Komplementfaktoren und für die Fc-Region von Immunglobulinen.

Funktionen

Die Lymphozyten sind Zellen des Immunsystems, das zusammen mit seinen Erkrankungen im ▶ Kap. 8 behandelt wird. Ihre Entwicklung und ihre Instrumente für die Funktion als Immunzellen werden aber schon in den folgenden Absätzen beschrieben. Wichtig ist, dass jede B- bzw. Plasmazelle und jeder ausgereifte T-Lymphozyt individuelle Spezifität besitzt, d.h. nur auf ein passendes Antigen reagiert. Wegen des großen Reservoir beider Zelltypen folgt daraus, dass unser Immunsystem gegen eine riesige Vielfalt von Antigenen in der Umwelt gewappnet ist. Die natürlichen Killerzellen haben keine derart selektive Spezifität, können aber virusinfizierte Zellen, Tumorzellen, veränderte Körperzellen und Fremdzellen angreifen und zerstören.

B-Lymphozyten

Immunglobuline als Antigenrezeptoren und Sekretionsprodukte der B-Lymphozyten: Zur Erkennung von Antigenen sind die B-Lymphozyten an ihrer Oberfläche mit fixierten Immunglobulinmolekülen besetzt. Die aus den B-Lymphozyten hervorgehenden Plasmazellen tragen an ihrer Oberfläche keine Immunglobuline, sondern sezernieren sie als Antikörper ins Blut.

Immunglobulinstruktur: Das typische Immunglobulin besteht aus 4 Proteinketten, 2 kurzen identischen leichten oder L-Ketten und 2 identischen schweren oder H-Ketten (von heavy). Die 4 Ketten sind über Disulfidbrücken zu einer y-förmigen Struktur zusammengefügt (Abb. 7.10). Jede der L- und H-Kette besitzt hinsichtlich der Aminosäuresequenz eine variable (V_L bzw. V_H) und eine konstante Region (C_L bzw. C_H). Die am Ende jedes Y-Armes lokalisierten Regionen V_L und V_H bilden zusammen die beiden identischen Antigenbindungsstellen des Moleküls. Durch Hydrolyse mit Papain lässt sich das Immunglobulinmolekül in 3 Fragmente spalten: 2 Fab-Fragmente mit den Antigenbindungsstellen und ein Fc-Fragment mit C-Regionen der H-Ketten. Am Fc-Abschnitt greifen das Komplementsystem und Rezeptoren der Makrophagen an.

L-Ketten: In den Immunglobulinen kommen 2 Typen von L-Ketten vor, Lambda (λ) und Kappa (κ). In jedem Antikörpermolekül sind jedoch beide L-Ketten vom gleichen Typ.

H-Ketten und Isotypen: Von den H-Ketten gibt es 5 verschiedene Typen: μ, γ, α, ε und δ. Sie bestimmten den sog. Isotyp der Immunglobuline: IgM (μ), IgG (γ), IgA (α), IgE (ε) und IgD (δ). Die L-Ketten dieser Isotypen variieren. Subklassen weisen das IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) und das IgA (IgA1, IgA2) auf. Zirkulierendes IgM liegt überwiegend in pentamerer Form vor und wird deshalb als Makroglobulin bezeichnet. Die 5 Monomere bilden über Disulfidbrücken einen Ring, der von einer J-Kette geschlossen wird (Abb. 7.11a). IgA ist das maßgebliche Immunglobulin in den Sekreten des Körpers und an den Oberflächen der Schleimhäute des respiratorischen, gastrointestinalen und urogenitalen Traktes. Vom lymphatischen Gewebe in den Schleimhäuten gebildet, gelangt es als Monomer in die Blutbahn. Durch das Epithel der

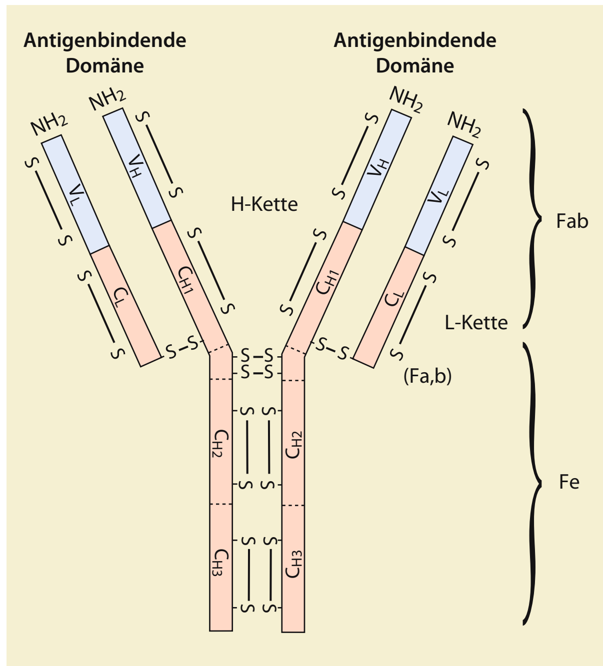


Abb. 7.10. Schema der Antikörperstruktur (IgG). Variable Regionen blau, konstante Regionen rot (▶ Text)

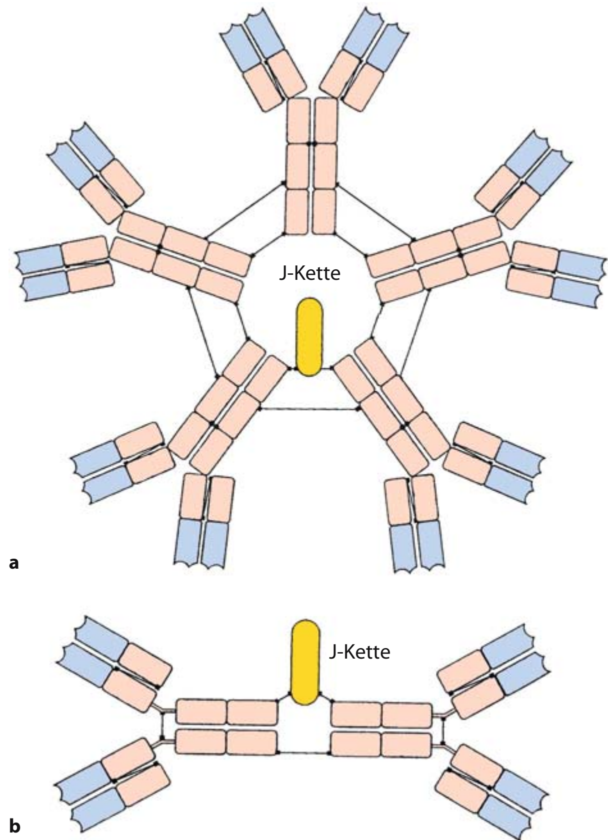


Abb. 7.11a, b. Immunglobulinstruktur. **a** Pentameres IgM, **b** dimeres IgA (▶ Text)

Schleimhäute wird IgA als Dimer mit einer J-Kette zwischen beiden Molekülen geschleust (Abb. 7.11b). Den transepithelialen Transport besorgt ein Poly-Ig-Rezeptor, vom dem ein Fragment am Dimer haften bleibt und es vor proteolytischer Spaltung schützt.

Antikörpervielfalt durch somatische Rekombination der Immunglobulin-Gene: Der immensen Zahl potenzieller Antigene steht eine riesige Vielfalt vom B-Lymphozyten gegenüber, von denen fast jeder ein Immunglobulin einer anderen Antigenspezifität bildet. Bei der humoralen Immunantwort werden durch Antigene jeweils die passenden B-Zellen aktiviert und zur Proliferation gebracht (Klonselektion). Aus ihnen gehen dann spezifische Antikörper-sezernierende Plasmazellen hervor. In jeder B-Zelle ist die Spezifität des produzierten Immunglobulins genetisch festgelegt. Die große Vielfalt der Immunglobuline bzw. Antikörper entsteht hauptsächlich durch eine somatische Rekombination der zuständigen Gensegmente. Dieser immunbiologisch fundamentale Vorgang wird anhand einer Abbildungen kurz erläutert (Abb. 7.12).

Die variable Region der leichten Ketten wird von einem V-Gen und einem J-Gen kodiert. In der Keimbahn liegen vom V-Gen 30–40, vom J-Gen 4–5 unterschiedliche Kopien vor. Für die konstante Region C gibt es nur ein Gensegment. In einem frühen Stadium der B-Zellreifung rücken durch somatische Rekombination aus der Keimbahn (per Zufall ausgewählt) je eine V- und J-Kopie zusammen. In die Nähe gelangt das einzige Gen für die konstante Region (C_L). Durch Translation und Spleißen geht aus den 3 Segmenten V, J und C das komplette Gen für eine spezifische L-Kette hervor.

Der variablen Region der schweren Kette sind in der Keimbahn 3 Gensegmente zugeordnet, V, D und J, von denen V in 65, D in 27 und J in 6 differenten Kopien vorliegt. Für die konstante Region (C_H) gibt es 4 nebeneinander liegende Gensegmente ohne Kopien. Im Reifungsstadium der B-Zellen werden aus der Keimbahn durch zufällige somatische Rekombination je ein V-, D- und J-Segment nacheinander zusammengefügt und dann mit den C_H-Segmenten zur DNA-Sequenz für die komplette H-Kette vereinigt, deren C-Abschnitt noch 3 Segmente aufweist.

Die Vielfalt der Immunglobuline bzw. Antikörper wird zusätzlich vergrößert durch:
- Kombination der L-Kette mit unterschiedlichen H-Ketten beim Zusammenfügen des Immunglobulinmoleküls
- Addition oder Subtraktion von Nukleotiden an den Verbindungsstellen der Gensegmente

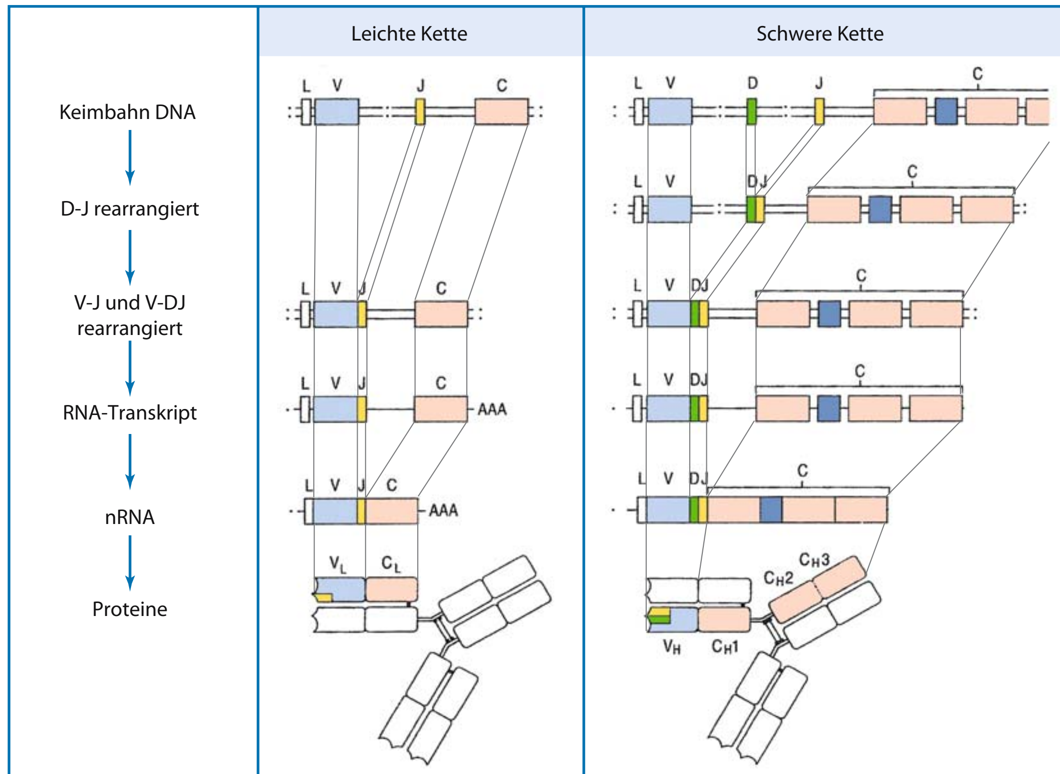


Abb. 7.12. Rekombination der Immunglobulin-Gene. Von den Gensegmenten V, J und D ist jeweils nur eines abgebildet (▶ Text)

- Punktmutationen an hypervariablen Stellen der V-Regionen aktivierter B-Zellen (somatische Hypermutation).

Entwicklung der B-Lymphozyten: In der Abb. 7.13 ist die Entwicklungsreihe der B-Lymphozyten dargestellt. Für ihre Differenzierung benötigen die Vorstufen der reifen B-Zellen engen Kontakt mit den Stromazellen des Knochenmarks, die auch verschiedene wachstumsfördernde Substanzen produzieren, darunter Interleukin 7. Die erste determinierte Vorläuferzelle ist die frühe Pro-B-Zelle, in der das Rearrangement der H-Kette beginnt. Die weitere Entwicklung verläuft über die späte Pro-B-Zelle zur großen Prä-B-Zelle, in der die Rekombination der H-Ketten-Gene abgeschlossen wird. Es folgt die kleine Prä-B-Zelle, die zusätzlich rekombinierte Gene für die L-Kette aufweist. Mit der Verankerung eines fertigen monomeren IgM-Rezeptors an der Oberfläche geht sie in die unreife B-Zelle über, die der Klondeletion unterworfen wird. Dabei gehen autoreaktive B-Zellen zugrunde. Die verbleibenden unreifen B-Zellen verlassen das Knochenmark zur Ausreifung in der Milz. Dort werden sie als transitorische B-Zellen durch Selbstantigene aus dem Blut einer negativen Selektion unterworfen und danach unter Einwirkung von Wachstumsfaktoren zu reifen naiven B-Zellen, die an ihrer Oberfläche IgM und IgD exprimieren. Sie heißen »naiv«, weil sie noch keinen Kontakt mit einem Fremdantigen hatten. Ausgereift treten die B-Zellen in den Kreislauf über, rezirkulieren auf dem Lymphweg und werden in den peripheren Lymphknoten, Peyer-Plaques und in der Milz in Form primärer Lymphfollikel sesshaft. Diese Follikel lagern sich den T-Zellen an, die um die kleinen Arterien in Lymphknoten und Milz die sog. periarteriolären lymphatischen Scheiden (PALS) bilden. Die Nachbarschaft ist wichtig, weil reife B-Zellen zur Aktivierung durch Antigene T-Zellen gleicher Spezifität benötigen. Die vorgeschaltete Aktivierung der T-Zellen erfolgt durch antigenpräsentierende dendritische Zellen (s. unten), die in den Lymphfollikeln anwesend sind.

Durch einen wirksamen Antigenkontakt werden naive B-Zellen zu Lymphoblasten, aus denen Antikörper-bildende Plasmazellen hervorgehen. Es entstehen dabei die sekundären Lymphfollikel mit zentralem Keimzentrum aus proliferierenden B-Zellen. Jedes Keimzentrum hat zwei Pole, eine dunkle Zone aus sich teilenden Zellen, den Zentroblasten, und eine helle Zone aus den nicht proliferierenden Zentrozyten. Umgeben ist das Keimzentrum von einer Mantelzone aus unbeteiligten B-Zellen und nur in der Milz außen von einer Marginalzone.

Zuerst exprimieren die B-Zellen nur IgM mit relativ geringer Affinität zum Antigen. Im Keimzentrum wird dann die Affinität der Antikörper gesteigert. Das geschieht durch Veränderung an

Phase	B-Zelltyp		H-Ketten	L-Ketten	Marker	Ort
Antigen-unabhängig	Lymphoide Progenitorzelle		Keimbahn	Keimbahn	CD10, CD34 TdT (terminale Desoxinukleotidyl-Transferase)	Knochenmark
Antigen-unabhängig	Frühe Pro-B-Zelle		D-L rearrangiert	Keimbahn	CD10, CD19, CD34 TdT	Knochenmark
Antigen-unabhängig	Späte Pro-B-Zelle		V-DJ rearrangiert	Keimbahn	CD10, CD19 TdT	Knochenmark
Antigen-unabhängig	Große Prä-B-Zelle mit Prä-B-Rezeptor		VDJ rearrangiert μ-Kette im Zytoplasma	Keimbahn	CD10, CD19 prä-BCR	Knochenmark
Antigen-unabhängig	Kleine Prä-B-Zelle mit μ-Kette im Plasma	μ	VDJ rearrangiert	V-J rearrangiert	CD10, CD19	Knochenmark
Antigen-abhängig	Unreife B-Zelle mit IgM	IgM	VDJ rearrangiert μ- (Membran)	VJ rearrangiert	CD10, CD19, IgM	Milz
Antigen-abhängig	Reife naive B-Zelle mit IgM und IgD	IgD IgM	VDJ rearrangiert	VJ rearrangiert	CD10, IgM, IgD	Milz
Antigen-abhängig	Lymphoblast mit pentamerem IgM	IgM	VDJ rearrangiert	VJ rearrangiert	CD19	Lymphknoten
Terminale Differenzierung	Memory-B-Zelle mit IgG	IgG	VDJ Hypermutation Isotypenswitch zu C_γ, C_α, C_ε	VJ rearrangiert Hypermutation	IgG	Lymphknoten
Terminale Differenzierung	Plasmazelle	IgG	Isotypswitch sezerniert γ-, α- oder ε-Ketten	VJCD rearrangiert	CD38 und Plasmazellantigen-1	Lymphknoten

Abb. 7.13. Entwicklungsreihe der B-Lymphozyten

den Genen, die für die Antigenbindungsstelle der Antikörper kodieren. Zum einen kann das V-Segment der L-Kette gegen ein passenderes ausgetauscht werden (receptor editing). Zum anderen findet in den Genabschnitten für die Antigenbindungsstellen eine Hypermutation statt, die zu besser passenden Antikörpern führt. Die Hypermutation erfolgt in den Zentroblasten an einem Pol des Keimzentrums. Die Zentrozyten am anderen Pol repräsentieren die B-Zellen mit mutierten Antigenbindungsstellen. Aus ihnen gehen die Antikörper sezernierenden Plasmazellen hervor. Parallel mit der Hypermutation verläuft ein Class Switching, d.h. ein Wechsel der konstanten Region der µ-Kette, so dass statt IgM die Antikörpertypen IgG, IgA und IgE gebildet werden. B-Zellen, die bei der Hypermutation keine hochaffinen Antigenbindungsstellen erreichen, gehen im Keimzentrum durch Apoptose zugrunde.

In der Milz sind die Primärfollikel von einer Marginalzone (MZ) aus T-unabhängigen sog. B1-Zellen (mit dem Marker CD5) umgeben. Dieser Zelltyp bildet ohne Mitwirkung von T-Zellen Antikörper von restriktiver Spezifität, die hauptsächlich gegen polymere Antigene mit repetitiven Epitopen, wie z.B. Polysaccharide gerichtet sind. Sehr wichtig sind diese Antikörper zur Abwehr von Bakterien mit einer Polysaccharidkapsel, speziell von Pneumokokken. Man erkennt es daran, dass nach Milzexstirpation eine Abwehrschwäche gegen Pneumokokkeninfektionen besteht (der durch vorherige Impfung zu begegnen ist). Bedeutung haben die B1-Zellen auch, weil aus ihnen die Lymphozyten bei der chronischen lymphatischen Leukämie hervorgehen und weil sie gegen Autoantigene reagieren können.

7

T-Lymphozyten

Antigenrezeptoren der T-Lymphozyten: T-Zellen besitzen zur Reaktion mit Antigenen spezifische Rezeptoren. Der häufigste T-Zellrezeptor (TCR) besteht aus einer α- und einer β-Kette, die durch eine Disulfidbrücke verbunden und durch kurze Segmente in der Zellmembran verankert sind (Abb. 7.14). Jede Kette ist analog den H- und L-Ketten der Immunglobuline in eine variable (V) und eine konstante Region (C) gegliedert. Diese Struktur entspricht dem Fab-Segment der Immunglobuline. Die außen liegenden V-Regionen bilden gemeinsam die Antigenbindungsstelle. Die T-Zellrezeptoren erkennen immunogene Peptide im Spalt von MHC-Molekülen an der Oberfläche antigenpräsentierender Zellen. MHC ist die Abkürzung für den Haupthistokompatibilitätskomplex (major histocompatibility-complex), der im ► Kapitel 8 beschrieben wird. Assoziiert ist der TCR mit dem aus 5 Membranproteinen bestehenden CD3-Komplex, der zur Signalübertragung dient. In enger Nachbarschaft zum TCR befindet sich ein Co-Rezeptor für die Bindung an MHC-Moleküle mit ihrem antigenen Peptid. Die als CD4-T-Zellen bezeichnete Population besitzt den Co-Rezeptor CD4, der an MHC-Moleküle der Klasse II bindet. Eine zweite große Population, die CD8-Zellen, besitzt den Co-Rezeptor CD8 und reagiert mit MHC-Molekülen der Klasse I. Die CD4+-T-Zellen dienen bei der Aktivierung des Immunsystems durch Antigene als Helferzellen, die CD8+-T-

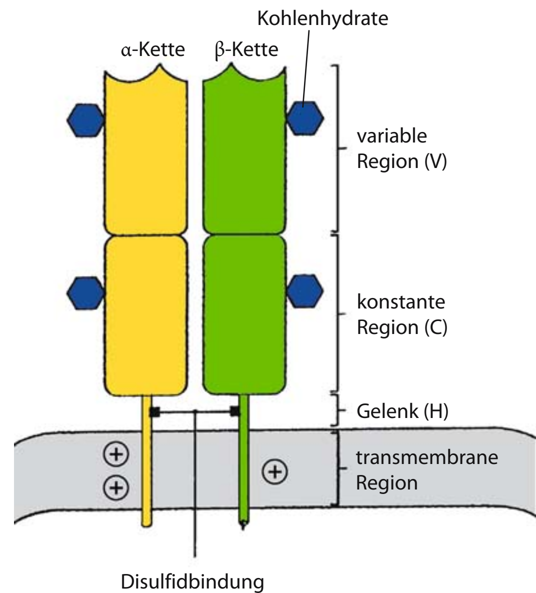


Abb. 7.14. Struktur des T-Zell-Rezeptors

Zellen als zytotoxische Effektorzellen (► Kap. 8 unter adaptive Immunität).

Eine Minderheit der T-Zellen ist nicht mit α:β-Rezeptoren, sondern mit γ:δ-Rezeptoren ausgestattet. Sie werden teils in Lymphknoten, teils im Epithel angetroffen. Über ihre Funktion ist noch wenig bekannt.

Natürliche Killer-T-Zellen: Der erst kürzlich beschriebene Zelltyp hat ein eng begrenztes Reservoir von T-Zellrezeptoren mit dem Gen Vα24-Jα18. Er ähnelt damit den natürlichen Killerzellen, die aber keinen TCR besitzen. Die sog. invarianten natürlichen Killer-T-Zellen exprimieren CD4, CD8 oder keinen der beiden Co-Rezeptoren. Ihr Rezeptor zeichnet sich durch die Besonderheit aus, dass er an Glykolipidantigene bindet, die von antigenpräsentierenden Zellen mit dem MHC-ähnlichen Protein CD1 exprimiert werden, nachdem sie aus phagozytiertem Material freigesetzt wurden. Durch das Antigen aktiviert, produzieren die NK-T-Zellen schnell große Mengen der Zytokine (Interleukin-4 und Interleukin-13), von denen eine starke Aktivierung verschiedener Immunzellen ausgeht. Bei Asthmatikern wurden NK-T-Zellen jetzt in großer Zahl in der bronchoalveolären Flüssigkeit nachgewiesen.

Vielfalt der T-Zellrezeptoren durch somatische Rekombination der TCR-Gene: Bei den α:β-T-Zellrezeptoren wird die Antigenbindungsstelle von den V-Regionen der α- und der β-Kette gebildet und durch Gen-Rekombination die gleiche Vielfalt der Antigenspezifität erreicht wie bei den Immunglobulinen. Zuerst werden die Gensegmente für die β-Kette rekombiniert. Deren V-Region sind die Gensegmente V_β, D_β und J_β zugeordnet, von denen es in dieser Reihenfolge 52, 2 und 13 Varianten gibt. Von jedem Gensegment wird eine Variante per Zufall ausgewählt.

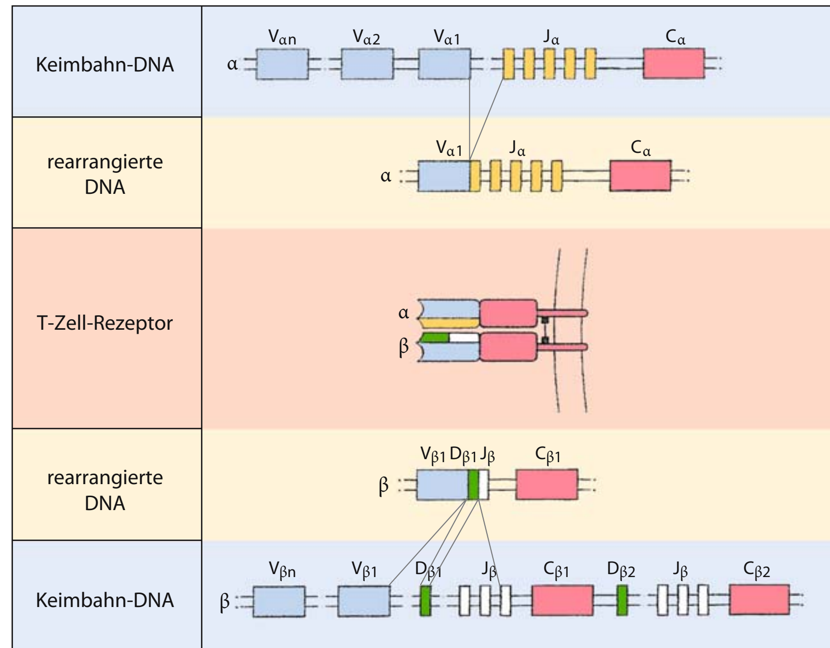


Abb. 7.15. Rekombination von α- und β-Kette des T-Zellrezeptors

Dann werden diese zusammen mit einem Gensegment C_β für die konstante Region zusammengefügt. So entsteht die rearrangierte DNA-Sequenz für die ganze β-Kette, die anschließend synthetisiert wird.

Nach einigen Mitosen werden auch die Gensegmente der α-Kette rekombiniert (Abb. 7.15). Die V_α-Region wird durch die Gensegmente V und J kodiert. Davon gibt es in der Keimbahn 70–80 bzw. 61 unterschiedliche Kopien. Je eine von diesen wird per Zufall ausgewählt und mit dem Gensegment für die konstante Region C_α verbunden. Die rearrangierte DNA kodiert für die komplette α-Kette des Rezeptors, der dann aus α- und β-Kette zusammengesetzt und an der Zelloberfläche verankert wird. Das geschieht in engem Kontakt mit 5 CD3-Peptidketten (CD3-Komplex), die der Signalübertragung in die T-Zelle dienen. Sie formen mit dem TCR den T-Zellrezeptor-Komplex.

Der Antigenrezeptor der γ:δ-T-Zellen wird in analoger Weise rekombiniert. Der Ligand für diesen Rezeptortyp ist noch weitgehend unbekannt. Er scheint Antigene ohne Vermittlung von MHC-Molekülen zu binden und darin den Immunglobulin-Rezeptoren der B-Zellen zu ähneln.

Entwicklung der T-Lymphozyten: Die aus dem Knochenmark eingewanderten Progenitorzellen werden im epithelialen Netzwerk des Thymus zu Vorläufern der T-Zellen determiniert. Erste Differenzierungsstufe ist die Pro-T-Zelle mit dem Marker CD 34. Aus ihr gehen die frühen Prä-T-Zellen hervor die stark proliferieren und die ganze Rindenzone des Thymus einnehmen. Sie exprimieren den CD3-Komplex und rearrangieren die Gene der β-Kette des TCR. Es folgt das Stadium der späten Prä-T-Zellen, von denen die Gene der α-Kette rearrangiert und fertige T-Zellrezeptoren exprimiert werden. Die Zellen auf der nächsten Stufe exprimieren neben dem TCR die beiden Co-Rezeptoren CD4 und CD8 und werden als CD4+/CD8+-T-Zellen bezeichnet. Danach erfolgt eine Trennung in CD4+-T-Zellen und CD8+-T-Zellen, die in die Peripherie ausgeschwemmt werden.

Vor dem Verlassen des Thymus werden die T-Zellen einer positiven Selektion unterworfen. Dabei überleben nur T-Zellen, deren Rezeptor an MHC-Moleküle bindet, die ihnen im Thymus von Epithelzellen und dendritischen Zellen zusammen mit einer Vielfalt von körpereigenen Peptiden präsentiert werden. T-Zellen, deren Rezeptor keine Verbindung mit MHC-Molekülen eingeht, sind zur Antigen-Erkennung unfähig und fallen der Apoptose anheim. Bliebe es dabei, würde eine autoreaktive Zellpopulation entstehen. Es findet jedoch eine anschließende negative Selektion statt, bei der die T-Zellen mit stärkerer Bindung an die Autoantigene eliminiert werden. Immerhin gelangen neben T-Zellen mit allen Bindungsstärken für Fremdantigene auch T-Zellen in die Peripherie, die der negativen Selektion entgingen, weil sie nur mittelgradig oder schwach autoreaktiv sind. Mit diesen autoreaktiven Zellen setzen sich periphere Regulationsmechanismen auseinander, zu denen die regulatorischen CD4+-T-Zellen gehören, die den Transkriptionsfaktor FOXP3 exprimieren. Im ► Kap. 8, Abschnitt Autoimmunität, wird darauf näher eingegangen.

Natürliche Killerzellen

Rezeptoren: Die natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) sind eine wichtige Komponente der angeborenen Immunität. Sie können Tumorzellen und durch Pathogene infizierte Körperzellen zerstö-

ren, während sie intakte körpereigene Zellen nicht angreifen. NK-Zellen besitzen diverse relativ unspezifische Rezeptoren und sind sofort einsatzbereit, da sie im Gegensatz zu B- und T-Zellen nicht erst durch Antigenkontakt zur klonalen Expansion gebracht werden müssen. Aktivierte NK-Zellen setzen außerdem diverse Zytokine frei (TNF, INF-γ, Chemokine). Bei den Rezeptoren der NK-Zellen sind 2 funktionell unterschiedliche Typen zu unterscheiden:

- **Aktivierende NK-Zellrezeptoren:** Zu diesen gehört ein Fcγ-Rezeptor, der am Fc-Segment von IgG angreift und Pathogene zerstört, an denen IgG-Antikörper haften. Das Phänomen wird als Antikörper-vermittelte Zytotoxizität bezeichnet. Weitere Rezeptoren wie NKp30, NKp44, NKp46, NKG2D und CD94 binden direkt an Zelloberflächen und entleeren dort ihre lytischen Granula. Den Kontakt mit Zielzellen vermitteln Adhäsionsmoleküle.
- **Inhibitorische NK-Rezeptoren:** Durch ihre Vermittlung kann die Wirkung der aktivierenden Rezeptoren vollständig unterdrückt werden, was zum Schutz körpereigener Zellen unerlässlich ist. Die inhibitorischen NK-Rezeptoren binden an Oberflächenmoleküle der MHC-Klasse I. Wenn diese, wie bei Tumorzellen und virusinfizierten Zellen, nicht oder nur schwach exprimiert werden, entfällt die Hemmwirkung, was die Zytolyse durch Vermittlung der aktivierenden Rezeptoren zur Folge hat.

Entwicklung der natürlichen Killer-Zellen: Die NK-Zellen sind eine eigenständige Lymphozytenpopulation die im Knochenmark aus der NK-Progenitorzelle entsteht und sich in der Peripherie verteilt. Über eine Vorläuferzelle mit dem Marker CD34 entwickeln sich 2 Sorten von reifen NK-Zellen. Beide haben als Marker CD56 und den Fc-Rezeptor (CD16) an ihrer Oberfläche, jedoch in unterschiedlicher Dichte. Etwa 90% der NK-Zellen exprimieren CD56 in geringer Dichte ($CD56^{dim}$) und CD16 in hoher Dichte ($CD16^{bright}$). Die verbleibenden 10% sind $CD56^{bright}$ und $CD16^{dim}$. Der erste von beiden besitzt das größere zytotoxische Potenzial.

7.1.7 Thrombozyten (Blutplättchen)

Thrombozyten im peripheren Blut

Thrombozytenzahl: Normalwerte im venösen Blut $150–350 \times 10^3/mm^3$, unabhängig von Alter und Geschlecht.

Morphologie: Thrombozyten sind bikonvexe Scheiben aus dem Zytoplasma der Megakaryozyten (Abb. 7.16). Der Durchmesser beträgt 2–4 µm, das Volumen 5–8 fl. Sie haben azurophile Granula, die im Zentrum oft dicht gepackt sind. Das Zytoplasma ist hellblau gefärbt. Elektronenmikroskopisch lassen sich folgende Strukturelemente unterscheiden:

- **Plasmamembran:** Sie ist mit einer fransigen Schicht (Glycocalix) bedeckt, die aus Proteinen, Glykoproteinen und sauren Mukopolysacchariden besteht, weist reichlich Phospholipide, eine Anzahl von Enzymen und diverse Rezeptoren für Plättchenaktivatoren auf.
- **Kanälchensystem:** Es wird von tiefen Einstülpungen der Oberfläche gebildet, mit der es kommuniziert, um Plasmabestandteile aufzunehmen und Plättchensekrete auszuscheiden. Die Kanälchenmembran hat die gleichen Schichten wie die Zellwand.
- **Granula:** Die an Zahl und Größe dominierenden α-Granula enthalten plättchenspezifische und diverse Plasmaproteine. Zwischen ihnen liegen kleine elektronendichte Granula (dense bodies), die Serotonin, ADP und ATP speichern. Bei der Degranulation werden die Inhaltsstoffe der Granula über das Kanälchensystem in die Umgebung ausgeschieden (▶ unten). Auch Lysosomen sind vorhanden und Mitochondrien für einen oxydativen Energiestoffwechsel.
- **Zytoskelett und kontraktile Proteine:** Die Zellform wird durch submembranöse Faserzüge aus Spectrin und dem kontraktilen Actin gebildet, die durch Filamin vernetzt sind. Ein Rest von Actin ist im Komplex mit β4-Thymosin gespeichert und wird bei der Plättchenaktivierung in Filamente umgewandelt, um die Spreitung herbeizuführen. Dem Zytoskelett benachbart verläuft das dichte tubuläre System. Es repräsentiert Reste des endoplasmatischen Retikulums der Megakaryozyten, dient der Proteinsynthese (für die noch Messenger-RNA vorhanden ist) und als Kalziumspeicher für die kontraktilen Filamente.

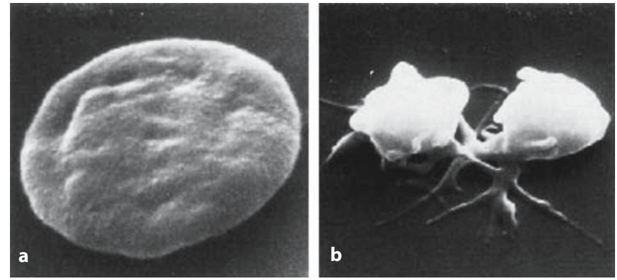


Abb. 7.16a, b. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen eines Thrombozyten. **a** ruhender Thrombozyt, **b** aktivierter Thrombozyt mit langen Filopodien (Vergr. 20.000fach) (aus Löffler u. Petrides. Biochemie und Pathobiochemie. 6. Aufl., Springer, Berlin 2004)

Thrombozytopoese

Megakaryozytopoese im Knochenmark: Die Entwicklung der Megakaryozyten beginnt bei den determinierten Progenitorzellen (MKP), denen durch Proliferation die Expansion der Megakaryozyten obliegt. Nächste Entwicklungsstufe sind die Promegakaryoblasten, eine Übergangsform mit eingeschränkter Teilungsfähigkeit. Es folgen die Megakaryoblasten, die nicht mehr teilungsfähig sind, und durch Endomitose (Verdopplung des Kernmaterials ohne Kern- und Zellteilung) wachsen (Abb. 7.17a). Aus ihnen gehen unter zunehmender Polyploidie die großen Promegakaryozyten hervor mit gelapptem Kern und

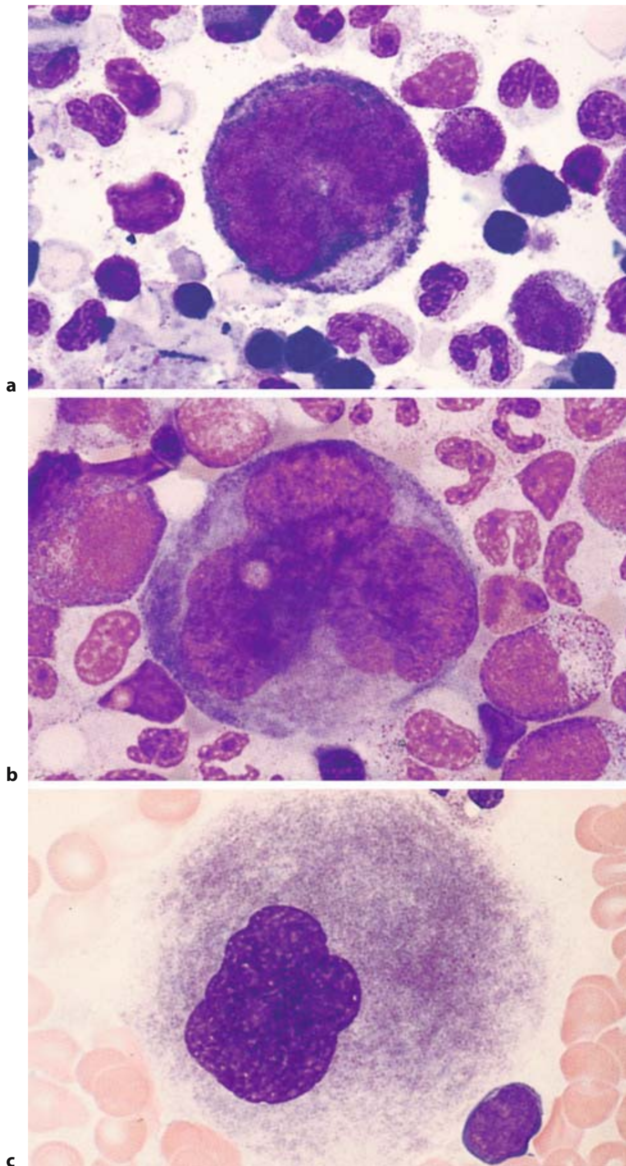


Abb. 7.17a-c. Thrombozytopoese. **a** Megakaryoblast, **b** Promegakaryozyt, **c** Megakaryozyt (► Text). (aus Löffler et al. Atlas der klinischen Hämatologie. 6. Aufl., Springer, Berlin 2004)

basophilem Plasma (Abb. 7.17b). Unter fortgesetzter Endomitose, die bis zum 64-fachen Chromosomensatz gehen kann und Vergrößerung der Zytoplasmamasse entstehen schließlich die Megakaryozyten (Abb. 7.17c). Es sind Riesenzellen (Durchmesser 35–160 µm) mit großem gelapptem Kern und breitem polychromatischen Zytoplasmasaum, der dicht gepackte azurophile Granula aufweist. Im Zuge der weiteren Ausreifung wird die DNA-Synthese eingestellt. Die Zellkerne werden zunehmend pyknotisch, und im Zytoplasma bildet sich ein demarkierendes Membransystem aus, das die Plättchenfelder abgrenzt.

Ausschwemmung der Thrombozyten: Zur Freisetzung der Plättchen perforiert der Megakaryozyt die Wand der Sinusoide des Knochenmarks mit langen Fortsätzen und zerfällt im Blutstrom in einzelne Plättchen. Die Kerne bleiben mit schmalem Plasmarest zurück und werden phagozytiert. Auch die Ausschwemmung ganzer Megakaryozyten aus dem Knochenmark kommt vor. Ihr anschließender Zerfall in Plättchen scheint überwiegend in der Lungenstrombahn zu erfolgen. Aus einem Megakaryozyten entstehen 2000–4000 Thrombozyten. Da die Ausreifung des Megakaryoblasten zum plättchenbildenden Megakaryozyten etwa 5 Tage dauert und die Megakaryozytenreserve im Knochenmark klein ist, nimmt die Thrombozytenproduktion bei akuter Thrombopenie erst nach Tagen zu.

Regulation der Thrombozytopoese: Schlüsselhormon für die Proliferation und Differenzierung der Megakaryozyten ist das Thrombopoetin (TPO), ein Glykoprotein aus 322 Aminosäuren. Auch die Zytokine IL-6 und IL-3 sind von Bedeutung. TPO wird in der Leber und von Stromazellen des Knochenmarks gebildet. Megakaryozyten und Thrombozyten besitzen Rezeptoren für Thrombopoetin (c-Mpl-Rezeptoren). Im zirkulierenden Blut bindet TPO an die Thrombozyten. Was in freier Form übrig bleibt, dient der Stimulation der Megakaryozyten, die auch TPO binden. Die freie TPO-Fraktion nimmt zu, wenn die Thrombozytenzahl sinkt, worauf Megakaryozytopoese und Plättchenbildung zunehmen. Das Umgekehrte geschieht, wenn die Plättchenzahl steigt.

Bei sekundären Thrombozytosen, z.B. bei schweren eitrigen Infektionen, ist der TPO-Spiegel erhöht oder inadäquat normal. Das liegt am Zytokin IL-6, das von der Leber in der Akuten-Phase-Reaktion vermehrt sezerniert wird und die Synthese von TPO stimuliert.

Kinetik der Thrombozyten

Lebensdauer der Thrombozyten: 8–14 Tage. Die Überlebenskurven im Blut deuten auf eine Kombination von Alterung und Zellschädigung als Ursache des Abbaus hin. Orte der Elimination sind Milz, Leber und Knochenmark.

Verteilung der Thrombozyten: Etwa zwei Drittel der im Blut vorhandenen Thrombozyten zirkulieren frei, ein Drittel befindet sich im Thrombozytenpool der Milz und kann von dort in den Kreislauf übertreten. Adrenalin und körperlicher Stress mobilisieren den Milzpool. Eine Milzvergrößerung kann durch Zunahme des Thrombozytenpools zur Thrombopenie führen.

Funktion der Thrombozyten

Die Thrombozyten sind maßgeblich an der Blutstillung beteiligt und dazu durch folgende Eigenschaften befähigt:

Adhäsion: Nach einer Gefäßverletzung kommt es zunächst zur Anheftung und Spreitung der Plättchen an den freigelegten subendothelialen Mikrofibrillen und Kollagenfasern. Bei geringen Scherkräften, wie sie in größeren Venen herrschen, erfolgt die

Bindung direkt über das Membranglykoprotein GP Ia der Plättchen. Bei den höheren Scherkräften auf der arteriellen Seite wird die Adhäsion durch den v.-Willebrand-Faktor (vWF) vermittelt, der an den subendothelialen Strukturen haftet und sich mit dem Adhäsionsmolekül GP Ib der Plättchen verbindet. Der vWF wird von Endothelzellen und Megakaryozyten gebildet und in den α-Granula der Plättchen gespeichert. Es handelt sich um ein Glykoprotein, das als Protomer aus zwei identischen Untereinheiten (MG je 220.000) vorliegt und über Disulfidbrücken ein Spektrum von Multimeren bildet, deren Molekulargewicht von 500.000 bis 20 Millionen reicht. Normales Plasma enthält die Multimeren in ganzer Bandbreite und den vWF in einer Gesamtkonzentration von 7–10 µg/ml.

Kontaktaktivierung: Durch die Bindung ihrer Adhäsionsmoleküle an die Gewebestrukturen werden die Plättchen aktiviert und machen dabei folgende Veränderungen durch:

1. Transformation in sphärische Gebilde mit zahlreichen dünnen Fortsätzen (siehe ◘ Abb. 7.16). Zum Formwandel tragen kontraktile Proteine (Actin) bei, die durch intrazelluläre Freisetzung von Ca^{++} aktiviert werden. Das Signal dazu geht von der kontaktaktivierten Membranphospholipase C aus.
2. Freilegung der Membranrezeptoren für Fibrinogen (Glykoprotein-IIb/IIIa-Komplex), das die Plättchen bei der Aggregation miteinander verbindet. Der GP-IIb/IIIa-Komplex reagiert auch mit dem vWF im Gewebe und festigt die Adhäsion.
3. Synthese und Sekretion der Plättchenagonisten Thromboxan-A_2 und PAF (Plättchenaktivierungsfaktor). Der Thromboxanbildung geht die Aktivierung der Phospholipase-A_2 voraus, die aus Membranphospholipiden Arachidonsäure abspaltet. Aus der Arachidonsäure entsteht dann unter Einwirkung des Enzyms Cylooxygenase das Thromboxan A_2. Auch die Bildung des PAF aus Lezithin wird durch die Phospholipase A_2 katalysiert.
4. Sekretion der Plättcheninhaltsstoffe (Degranulation). Zuvor werden die Granula durch kontraktile Fibrillen in das Zentrum der Zelle verlagert, wo sie Anschluss an das Kanälchensystem gewinnen. Zuerst entleeren sich die kleinen dichten Granula und setzen ADP frei, das sofort mit spezifischen Membranrezeptoren reagiert und den durch die Adhäsion eingeleiteten Aktivierungsvorgang intensiviert. Den gleichen Effekt haben die neu gebildeten Plättchenagonisten Thromboxan A_2 und PAF. Anschließend scheiden die α-Granula ihre Speicherstoffe aus, darunter Fibrinogen, vWF, Thrombospondin, das die Fibrinogenbindung an den GP-IIb/IIIa-Komplex stabilisiert, und die beiden Heparininhibitoren Plättchenfaktor 4 und β-Thromboglobulin. Zu den ausgeschiedenen Inhaltsstoffen der α-Granula gehören auch die Wachstumsfaktoren PDGF (platelet derived growth factor) und TGF-β (transforming growth factor-β). Ersterer stimuliert Fibroblasten und glatte Muskelzellen, letzterer die Kollagensynthese. Damit dienen beide der Wundheilung.

Aggregation: Auf der aktivierten adhärenten Plättchenschicht ballen sich weitere Plättchen zusammen und bilden einen Pfropf, der das verletzte Gefäß provisorisch verschließt. Die zur Aggregation durch Fibrinogen notwendige Aktivierung der zirkulierenden Plättchen besorgen die von der adhärenten Schicht sezernierten Plättchenagonisten ADP, Thromboxan A_2 und PAF. Von diesen Substanzen werden die Plättchen in gleicher Weise stimuliert und umgeformt wie bei der Adhäsion an das Kollagen. Auch der enge Kontakt der Plättchen über die Fibrinogenbrücken wirkt aktivierend. Außer den genannten Substanzen besitzen noch andere die Fähigkeit, Blutplättchen direkt zu aktivieren und in Gegenwart von Fibrinogen zu Aggregation zu bringen. Zu ihnen gehören Thrombin, Adrenalin, Serotonin und Vasopressin. In vitro lässt sich die Plättchenaggregation mit einem modifizierten Photometer (Aggregometer) studieren. Sie verläuft in 2 Phasen. In der ersten Phase ist die Plättchenaktivierung noch schwach und die Aggregation reversibel. In der zweiten, die mit der Degranulation und Sekretion der Plättchen beginnt, werden die Aggregate irreversibel, weil immer mehr Agonisten freisetzt werden, die ihrerseits mit positivem Feedback die Membranaktivierung verstärken. Schließlich konsolidiert sich der Plättchenpfropf durch Fibrinbildung im Innern und an der Oberfläche, wobei es durch Enzyme aus den Lysosomen auch zur Auflösung der Grenzen zwischen den degranulierten Plättchen kommt.

Retraktion: Dazu lagern sich die aktivierten Plättchen an den Kreuzungsstellen der Fibrinfasern an und ziehen diese mit ihren Filopodien zusammen. Die mechanische Arbeit der Retraktion verrichtet der kontraktile Apparat der Plättchen unter Energieverbrauch. Der retrahierte Thrombus ist undurchlässig und dichtet das verletzte Gefäß definitiv ab.

Gerinnungsfördernde Aktivität: Die Ausstattung der Plättchen mit Gerinnungsfaktoren dient primär der Fibrinbildung in den Plättchenthromben, die dadurch erst die zur Blutstillung nötige Festigkeit erhalten. Die Plättchen können aber auch abnorme thrombotische Prozesse induzieren.

- **Plasmatische Gerinnungsfaktoren:** Fibrinogen, Faktor V, vWF und hochmolekulares Kininogen werden schon vom Megakaryozyten gebildet und in den α-Granula gespeichert. Faktor XIII befindet sich im Zytoplasma der Plättchen. Andere Gerinnungsfaktoren werden aus dem Blutplasma an die Plättchenmembran adsorbiert. Nachstehende membrangebundene Gerinnungsfaktoren sind originäre Thrombozytenprodukte:
  - **Plättchenfaktor 2:** Protein mittleren Molekulargewichtes, das die Thrombin-Fibrinogen-Reaktion beschleunigt und Antithrombin III hemmt.
  - **Plättchenfaktor 3:** Keine definierte Substanz, sondern die phospholipidhaltige Oberflächenstruktur der Plättchen, der sich beim Gerinnungsprozess verschiedene Enzymkomplexe und Substrate zur Beschleunigung des Reaktionsablaufes anlagern. Phospholipidextrakte aus den meisten Geweben können in vitro den Plättchenfaktor 3 ersetzen, allerdings mit schwächerem prokoagula-

torischem Effekt. Beteiligt ist die Plättchenmembran hauptsächlich:

- an der Intrinsic-Aktivierung von Faktor X durch die Faktoren IXa, VIIIa und Ca^{++} und
- an der Umwandlung des Prothrombins in Thrombin durch die Faktoren Xa, Va und Ca^{++}. Für diese Reaktion müssen die Plättchen aktiviert sein.
  Aktivierte Plättchen unterstützen in vitro auch die Bildung von Faktor XIIa und XIa durch Kallikrein und die Aktivierung von Faktor IX durch den Faktor XIa.
- **Plättchenfaktor 4:** Thermostabiles Glykoprotein, von dem 4 Moleküle mit einem Proteoglykan-Carriermolekül kombiniert sind. Es neutralisiert physiologische Spuren von Heparin.
- **β-Thromboglobulin:** Dem Plättchenfaktor 4 ähnliche Protein und als Heparininhibitor gerinnungsfördernd.

Endotheliale Inhibitoren der Thrombozytenfunktion: Sie verhindern Thrombenbildung und Gerinnung in der normalen Blutbahn und tragen zur Begrenzung hämostatischer Thromben bei.

- **Prostazyklin (PGI_2):** Potenter Vasodilatator und Plättcheninhibitor und damit Antagonist des Thromboxan A_2. Chemisch ein Prostaglandin, das die Endothelzellen auf dem Cyclooxygenaseweg aus Arachidonsäure synthetisieren und fortlaufend sezernieren. Wird an einen Thrombozytenrezeptor gebunden, stimuliert die Adenylzyklase und damit die Bildung von cAMP in den Thrombozyten. Der erhöhte cAMP-Gehalt inhibiert Adhäsion, Formänderung, Sekretion und Aggregation der Thrombozyten, ihre Fähigkeit vWF, Fibrinogen und Faktor VIII zu binden und prokoagulatorische Aktivität zu entwickeln.
- **EDRF (endothel-derived relaxing factor):** Es handelt sich um Stickoxid (NO), das von den Endothelzellen nach Stimulation durch Thrombin, ATP, Noradrenalin und Acetylcholin freigesetzt wird. Bewirkt intensive Vasodilatation und hemmt Adhäsion und Aggregation der Thrombozyten, indem es die Guanylatzyklase der Gefäßmuskelzellen und Thrombozyten stimuliert und deren Gehalt an cGMP steigert.

7.1.8 Blutgerinnung und Fibrinolyse

Blutgerinnungsfaktoren

Nomenklatur: Die Gerinnungsfaktoren werden in der Reihenfolge ihrer Entdeckung mit römischen Zahlen gekennzeichnet und tragen zusätzlich noch deskriptive Namen (Tab. 7.4). Bis auf den Faktor IV, bei dem es sich um ionisiertes Kalzium handelt, sind alle Gerinnungsfaktoren Proteine. Einige von ihnen stellen Proenzyme dar, die im Gerinnungsprozess durch limitierte Proteolyse zu Proteasen aktiviert werden und dann ihrerseits das nächste Proenzym in der Reaktionskette aktivieren. Andere Gerinnungsproteine haben eine nichtenzymatische Co-Faktorfunktion. Zum Teil bedürfen auch sie einer proteolytischen Aktivierung. Die an mehreren Reaktionsschritten beteiligten Kalziumionen sind zur Bildung oberflächengebundener Enzymkomplexe notwendig. Sie lagern sich an Membranphospholipide und bestimmte Gerinnungsfaktoren an, die mit Ca^{++}-bindenden γ-carboxylierten Glutaminsäureresten ausgestattet sind. Die Synthese dieser Faktoren (II, VII, IX, X) erfolgt in der Leber und ist vom Vitamin K abhängig, das bei der posttranslational stattfindenden γ-Carboxylierung als Kofaktor dient. Alle Gerinnungsfaktoren, die von den Megakaryozyten gebildet werden, sind auch in den Thrombozyten enthalten.

Mechanismus der Blutgerinnung

Thrombinbildung

Wie das Schema in Abb. 7.19 zeigt, kann das Gerinnungsferment Thrombin auf 2 Wegen entstehen, die in eine gemeinsame Endstrecke einmünden.

Intrinsic-Weg: Wird beim Kontakt des Blutes mit fremden Oberflächen, z.B. im Reagenzglas beschritten. Die physiologische Bedeutung der Intrinsic-Aktivierung ist noch unklar, da ein Mangel an Faktor XII nicht zu abnormer Blutungsneigung führt. Erster Schritt ist die autokatalytische Aktivierung des Faktor XII durch den Oberflächenkontakt. In der flüssigen Phase kann die Aktivierung zum Faktor XIIa durch verschiedene Proteasen (Kallikrein, Plasmin) erfolgen. Bei der Kontaktaktivierung wird dicht neben dem Faktor XII auch der im Plasma enthaltenen Komplex aus

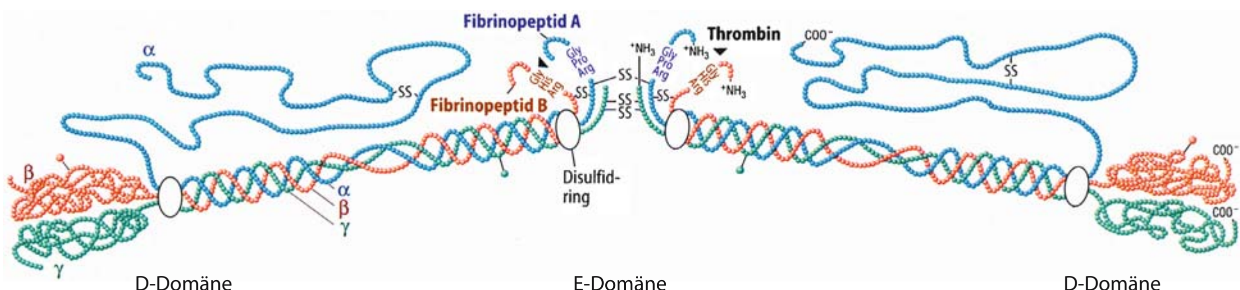


Abb. 7.18. Modell des Fibrinogenmoleküls mit seinen 3 Domänen D-E-D (modifiziert nach Löffler u. Petrides Biochemie und Pathobiochemie. 7. Aufl., Springer, Berlin 2003)

Tabelle 7.4. Gerinnungsfaktoren

Faktor	Beschreibung
Faktor I	Fibrinogen (MG 340.000): Substrat des Gerinnungsfermentes Thrombin (Abb. 7.18). Das dimere Protein hat 2 identische laterale (D) und 1 zentrale Domäne (E), in der die aus je 3 Peptidketten (Aα, Bβ, γ) bestehenden Seitenarme des Moleküls durch Disulfidbrücken verbunden sind. Am N-terminalen zentralen Ende der α-Ketten befindet sich die Sequenz des Fibrinopeptids A, an entsprechender Stelle der β-Ketten die des Fibrinopeptids B. Bei der Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin werden die insgesamt 4 Fibrinopeptide durch Thrombin abgespalten. Synthese erfolgt in den Leberzellen. Plasmakonzentration 200–400 mg/dl.
Faktor II	Prothrombin (MG 69.000): Proenzym des Thrombin. Bei der Umwandlung in Thrombin wird von der gekrümmten Peptidkette ein Peptid aus 2 Fragmenten (Fragment 1:2) abgetrennt und das Restmolekül in eine H- und eine L-Kette gespalten, die über eine Disulfidbrücke verbunden bleiben. Synthese (abhängig von Vitamin K) in Leberzellen und Makrophagen. Plasmakonzentration 10–15 mg/dl.
Faktor III	Gewebefaktor (TF, Thromboplastin): Nichtenzymatischer Co-Faktor, der keiner Aktivierung bedarf. Das membrangebundene Glykoprotein (MG 52.000) ist mit Phospholipiden (PL) assoziiert und lässt sich aus vielen Geweben extrahieren. Zur Wirksamkeit sind beide Komponenten erforderlich. Zellen mit denen das Blut in Berührung kommt, enthalten den Faktor III nicht. Segmentkernige, Monozyten und Endothelzellen können ihn aber synthetisieren und exprimieren, wenn sie dazu durch Endotoxin, die Komplementkomponente C5 oder Immunreaktionen stimuliert werden.
Faktor IV	Ionisiertes Calcium (Ca^{++})
Faktor V	Proaccelerin (MG 330.000): Nichtenzymatischer Co-Faktor, der proteolytisch aktiviert werden muss. Dabei wird das einkettige Glykoprotein unter Abspaltung eines Verbindungsstücks in eine schwere (H) und leichte (L) Kette zerlegt, die durch Ca^{++} verbunden bleiben. Synthese (unabhängig von Vitamin K) in Leberzellen, Megakaryozyten und Makrophagen. Plasmakonzentration 0,4–1,4 μg/dl.
Faktor VI	Bezeichnete ursprünglich ein Proagulanz, das sich später als aktivierter Faktor V herausstellte, die Ziffer wurde nicht neu besetzt.
Faktor VII	Proconvertin (MG 53.000): Proenzym, das sich in aktivierer Form mit dem Gewebefaktor verbindet. Das einkettige Molekül wird bei der Aktivierung zu Faktor VIIa in eine H- und eine L-Kette zerlegt, die eine Disulfidbrücke zusammenhält. Aktivatoren des Faktor VII sind Kallikrein, Faktor XIIf (Fragment des Faktor XIIa), Faktor IXa, Faktor Xa und Thrombin. In sehr geringer Konzentration zirkuliert auf unbekannte Weise aktivierter Faktor VII (VIIa) im normalen Blut. Er steht damit für die Koagulation auf dem Extrinsic-Weg sofort zur Verfügung. Die Synthese erfolgt abhängig von Vitamin K in Leberzellen, Megakaryozyten und Makrophagen. Plasmakonzentration 3 mg/dl.
Faktor VIII	Antihämophiles Globulin A: Nichtenzymatischer aktivierungsbedürftiger Co-Faktor. Entsteht in den Kupffer-Zellen der Leber und in anderen Organen und Geweben aus einem Vorläuferprotein von 2351 Aminosäuren. Im Golgiapparat werden daraus eine schwere oder H-Kette (MG 200.000) und eine leichte oder L-Kette (MG 80.000) abgespalten. Beide Ketten werden über Metallionen verknüpft. Sie enthalten dann hintereinander die Domänen A1:A2:B:A3:C1:C2. In dieser Form vereinigt sich der Faktor VIII mit dem vWF zu einem Komplex, der die Funktion hat, die Halbwertszeit des Faktors VIII zu verlängern und beide Komponenten am Ort einer Endothelschädigung zu konzentrieren. Die Aktivierung des Faktors VIII geschieht durch Abtrennung eines Fragmentes von der B-Domäne. Erst nach der Abkoppelung vom vWF kann der aktivierte Faktor VIII mit den Phospholipiden an der Plättchenoberfläche Kontakt aufnehmen. Die Plasmakonzentration beträgt nur 20 μg/dl.
Faktor IX	Antihämophiles Globulin B oder Christmasfaktor (MG 55.000): Proenzym mit Ca^{++}-Bindungsstellen. Aktiviert wird das einkettige Glykoprotein durch Spaltung in eine H- und eine L-Kette, gefolgt von einer Verkürzung der H-Kette um ein kurzes Peptid. H- und L-Kette bleiben durch eine Disulfidbrücke verbunden. Synthese (abhängig von Vitamin K) in Leberzellen und Makrophagen. Plasmakonzentration 0,3 mg/dl.
Faktor X	Stuart-Prower-Faktor (MG 59.000): Proenzym mit Ca^{++}-Bindungsstellen. Das zweikettige Molekül hat eine hufeisenförmige H-Kette, die über eine Disulfidbrücke mit einer länglichen L-Kette verbunden ist. Bei der Aktivierung wird von jedem Ende der H-Kette ein Peptid abgespalten. Synthese (abhängig von Vitamin K) in Leberzellen und Makrophagen. Plasmakonzentration 1,2 mg/dl.
Faktor XI	Plasma-Thromboplastin-Antecedent (PTA): Proenzym mit Ca^{++}-Bindungsstellen. Das Glykoprotein (MG 160.000) besteht aus 2 identischen Peptidketten, die durch Disulfide verknüpft sind. Zirkuliert im Plasma als Komplex mit hochmolekularem Kininogen (HMWK). Bei der Aktivierung entsteht durch einfache Spaltung jeder Kette ein von Disulfidbrücken zusammengehaltenes Tetramer. Synthese (unabhängig von Vitamin K) wahrscheinlich in der Leber. Plasmakonzentration 0,2–0,7 mg/dl.
Faktor XII	Hageman-Faktor (MG 80.000): Proenzym ohne Ca^{++}-Bindungsstellen, das bei der Aktivierung in eine H-Kette und eine L-Kette gespalten wird, die durch Disulfidbrücken verbunden bleiben. Synthese (unabhängig von Vitamin K) wahrscheinlich in der Leber. Plasmakonzentration 2,3–4,7 mg/dl.
Faktor XIII	Fibrinstabilisierungsfaktor (FSF). Proenzym ohne Ca^{++}-Bindungsstellen. Tetrameres Molekül (MG 320.000) aus 2 α- und 2 β-Ketten. Die enzymatisch aktive Form ist ein Dimer aus 2 proteolytisch verkürzten α-Ketten, von denen die β-Ketten abdissoziiert sind. Synthese (unabhängig von Vitamin K) in Leberzellen und Megakaryozyten (daher in Plättchen enthalten).

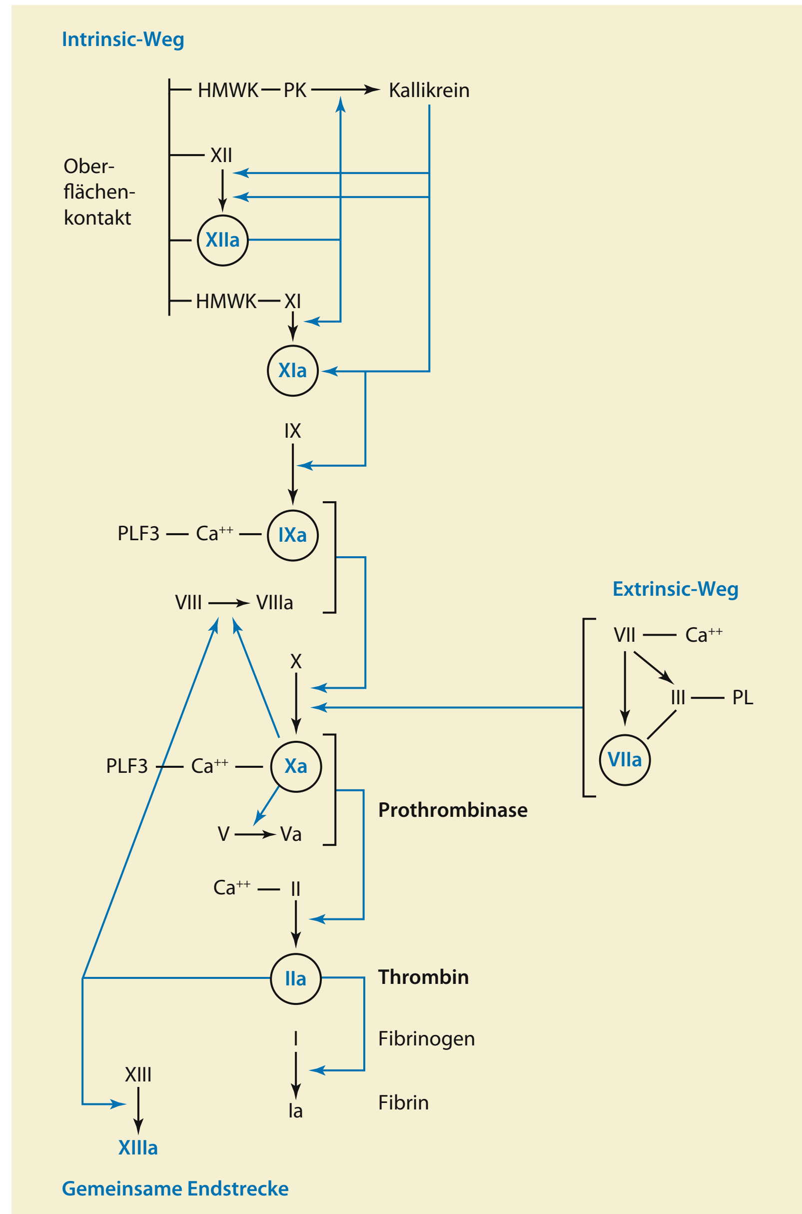


Abb. 7.19. Schema der Blutgerinnung: Schwarze Pfeile bedeuten Übergänge, blaue Pfeile bedeuten Einwirkungen. Der Gerinnungsablauf wird im Text erläutert

Präkallikrein und hochmolekularem Kininogen (HMWK) an die Oberfläche gebunden. Präkallikrein wird dabei durch den Faktor XIIa in die Protease Kallikrein übergeführt, die ihrerseits die Aktivierung des Faktor XII beschleunigt. Faktor XIIa aktiviert dann den Faktor XI, der durch Vermittlung des HMWK ebenfalls an die Oberfläche gelangt. Es folgt die Ca^{++}-abhängige Aktivierung des Faktor IX durch den Faktor XIa, der seinerseits den Faktor VIII aktiviert. Nächster und letzter Schritt auf dem Intrinsic-Weg ist die Bildung eines katalytischen Komplexes aus Faktor IXa, VIIIa und Ca^{++} zur Aktivierung des Faktor X, die an den negativ geladenen Phospholipiden der Plättchenmembran (Plättchenfaktor 3) stattfindet. Faktor IXa hat in diesem Komplex die Funktion der Protease, Faktor VIIIa wirkt als Cofaktor. Der Faktor VIII kann durch Faktor Xa und Thrombin zu Faktor VIIIa aktiviert werden. Wahrscheinlich entsteht zuerst eine kleine Menge Faktor Xa auf dem Extrinsic-Weg (s. unten), von der die Aktivierung des Faktor VIII in Gang gesetzt wird.

Extrinsic-Weg: Wird bei der Blutstillung nach Verletzungen aktiviert und schneller durchlaufen als der Intrinsic-Weg. Initiator ist der Gewebefaktor (Faktor III). Aus verletztem oder entzündetem Gewebe freigesetzt, verbindet er sich mit dem Faktor VIIa des Plasmas zum Gewebefaktor/Faktor-VIIa-Komplex, der in Gegenwart von Ca^{++} den Faktor X zu Faktor Xa aktiviert. Zusammen mit Ca^{++} aktiviert der Gewebefaktor/Faktor-VIIa-Komplex auch den Faktor IX zu Faktor IXa. Er greift damit auf den Intrinsic-Weg über und schaltet die Faktoren IX und VIII in die Aktivierung des Faktor X ein. Zugleich wird der Faktor VII vollständig aktiviert.

Der Extrinsic-Weg wird mit der Thromboplastinzeitbestimmung erfasst, bei der man dem Zitratplasma vor der Rekalzifizierung hoch konzentrierten Gewebsfaktor zusetzt. In diesem Fall wird der Faktor X direkt vom Gewebefaktor/Faktor-VIIa-Komplex aktiviert. Wenn der Gewebefaktor schwach konzentriert ist, verläuft die Aktivierung des Faktors X hauptsächlich über die Einwirkung des Gewebefaktor/Faktor-VIIa-Komplexes auf den Faktor IX. Die Gerinnungszeit ist dann von der Konzentration der Faktoren IX und VIII abhängig. Aus der Blutungsneigung der Hämophilien lässt sich ableiten, dass dieser Weg in vivo dominiert.

7

Gemeinsame Endstrecke der Aktivierung: Sie beginnt mit der Transformation des Faktor X in den Faktor Xa, zu der in Gegenwart von Ca^{++} sowohl der Faktor IXa mit seinen Co-Faktoren (VIIIa, Plättchenfaktor 3) als auch der Gewebefaktor/Faktor-VII(VIIa)-Komplex befähigt ist. Danach aktiviert der Faktor Xa den Faktor V und bildet mit dem nichtenzymatischen Faktor Va einen Komplex, der im Zusammenwirken mit Ca^{++} und Plättchenfaktor 3 das Prothrombin in Thrombin umwandelt. Die enzymatische Aktivität bei dieser Reaktion bezeichnet man als Prothrombinase. Die Thrombinbildung läuft mit einer positiven Rückkoppelung ab, da das entstehende Thrombin die Faktoren V und VIII aktiviert.

Fibrinbildung

Der Übergang des Fibrinogens in ein festes Fibringerinnsel erfolgt in 3 Schritten:

- **Thrombin-Fibrinogen-Reaktion:** Durch Abspaltung der Fibrinopeptide A und B wird Fibrinogen in monomeres Fibrin übergeführt (Abb. 7.18). Für die Koagulation ist nur die Entfernung der Fibrinopeptide A erforderlich, die zuerst erfolgt. Zur optimalen Polymerisation müssen aber auch die Fibrinopeptide B abgetrennt werden.
- **Fibrinpolymerisation:** Die Fibrinmonomeren bilden ein aus Fasern und Bündeln bestehendes Netzwerk, das mechanisch noch instabil ist, weil es nur durch nichtkovalente Bindungen (Wasserstoffbrücken) zusammengehalten wird. Es lässt sich in vitro mit verdünnten Säuren oder konzentriertem Harnstoff auflösen.
- **Fibrinstabilisierung:** Das lockere Fibringerinnsel wird durch Ausbildung von Peptidbindungen zwischen den Fibrinmonomeren gefestigt und unlöslich gemacht. Das geschieht durch den Fibrinstabilisierungsfaktor (Faktor XIII), der in seiner aktivierten Form (Faktor XIIIa) eine Ca^{++}-abhängige Transamidase darstellt. Die Aktivierung des Faktor XIII erfolgt durch Thrombin oder Plättchenproteasen.

Antagonisten der Blutgerinnung

In vivo ist eine lokale Begrenzung des Gerinnungsprozesses notwendig. Sie wird dadurch erreicht, dass die Gerinnungsfaktoren überwiegend an Oberflächen aktiviert, durch Inhibitoren neutralisiert, proteolytisch inaktiviert und durch Makrophagen eliminiert werden. Solange sie an Oberflächen haften und zu enzymatischen Komplexen vereinigt sind, bleiben die Gerinnungsfaktoren jedoch weitgehend gegen Inaktivierung geschützt.

Das Protein C-S-System: Es inhibiert die Gerinnung bereits am Ort der Aktivierung, nachdem kleine Mengen Thrombin entstanden sind. Freies Thrombin wird sofort an Thrombomodulin, ein Membranprotein der Endothelzellen, gebunden. Dadurch verliert es seine Fähigkeit, mit Fibrinogen zu reagieren, wird aber zum Aktivator für das Protein C, das über Ca^{++}-Brücken mit dem Thrombomodulin-Thrombin-Komplex Kontakt aufnimmt. Aktiviertes Protein C ist eine Protease, die aktivierte Faktoren V und VIII abbaut und damit sowohl die Intrinsic-Aktivierung der Gerinnung als auch die Prothrombinasebildung supprimiert. Außerdem steigert es die Fibrinolyse, indem es einen Inhibitor des Plasminogenaktivators bindet. Als Co-Faktor benötigt aktiviertes Protein C das nichtenzymatische Protein S, das an der Komplexbildung mit Thrombomodulin-Thrombin teilnimmt. Protein S zirkuliert im Plasma zu 40% in freier Form und zu 60% als unwirksamer Komplex mit dem C4b-bindenden Protein, einem Inhibitor des Komplementsystems. Die Synthese der Proteine C und S erfolgt in den Leberzellen und ist von Vitamin K abhängig.

Antithrombin III: Das Plasmaprotein AT III (MG 58.000; Konzentration 15 mg/dl) inaktiviert Thrombin, die Faktoren IXa, Xa, Kallikrein und einige andere Serinproteasen durch Bildung bimolekularer Komplexe. Den größten gerinnungshemmenden Effekt hat dabei die Ausschaltung des Thrombins, weil dieses Enzym die Aktivierung der ganzen Gerinnungskaskade verstärkt. Natives AT III ist ein schwaches Antikoagulans, erreicht aber im Komplex mit Heparin hohe gerinnungshemmende Aktivität, die therapeutisch genutzt wird (▶ Kap. 6.1.2). Physiologischer Co-Faktor des AT III sind wahrscheinlich heparinähnliche Substanzen (Heparansulfat) an der Endotheloberfläche, so dass es dort in die Regulation der Gerinnung eingreifen kann.

Heparin-Kofaktor II (HCF II)**:** Dieser mit AT III strukturverwandte Proteinase-Inhibitor (MG 66.000; Konzentration 9 mg/dl) wird gleichfalls durch Heparin und im Gegensatz zum AT III auch durch Dermatansulfat aktiviert. Abweichend vom AT III inaktiviert HCF II den Faktor Xa nur schwach.

Inhibitor des Gewebefaktor/Faktor-VIIa-Komplexes (EPI: extrinsic pathway inhibitor): Das dem Trypsininhibitor verwandte Protein bildet einen stabilen Komplex mit Faktor HCF IIXa.

Durch eine feste Bindung an diesen Komplex wird der Gewebefaktor/Faktor-VIIa-Komplex enzymatisch unwirksam gemacht. Inhibitoren gegen den isolierten Faktor HCF IIVIIa und den Gewebefaktor gibt es nicht.

Alpha-2-Makroglobulin: Wirkt als Inhibitor verschiedener proteolytischer Enzyme, mit denen es 1:1 Komplexe bildet. Das Molekulargewicht beträgt 725.000, die Plasmakonzentration 130–325 mg/dl. Thrombin wird progressiv und schwächer als durch AT III inaktiviert, Plasmin dagegen sehr schnell.

Weitere Inhibitoren: Sie greifen an verschiedenen Stellen in das Gerinnungssystem ein, ohne für Gerinnungsfaktoren-spezifisch zu sein:

- **Alpha-1-Antitrypsin:** Potenter Inhibitor des Faktor XIa, schwaches progressiv wirkendes Antithrombin. Inaktiviert auch Plasmin und Urokinase.
- **C1-Inhibitor:** Hemmt außer dem C1-Komplex des Komplementsystems die Gerinnungsfaktoren XIIa und XIa sowie Kallikrein und Plasmin.

Das fibrinolytische System

Es wird im Anschluss an die Blutgerinnung aktiviert, um Fibrinniederschläge bzw. Thromben aufzulösen, die ihre hämostatische Funktion erfüllt haben. Erster Schritt ist die Freisetzung von Plasminogenaktivatoren. Diese wandeln dann das inaktive Plasminogen in die fibrinspaltende Protease Plasmin um. Wenn das Blut schon vor der Gerinnung Plamsinogenaktivator enthält, läuft die Fibrinolyse sehr schnell ab. Andernfalls muss der Plasminogenaktivator erst in das Gerinnsel diffundieren. Verschiedene Inhibitoren dienen der lokalen Begrenzung des proteolytischen Prozesses.

Plasminogenaktivatoren

Bekannt sind 3 physiologische Plasminogenaktivatoren unterschiedlichen Typs und einige exogene Substanzen, die Plasminogen aktivieren können.

Gewebetyp-Aktivator (t-PA): Ist in fast allen Geweben enthalten. Tritt nach Stimulation mit Thrombin bei venöser Stase und bei körperlichem Stress aus dem Endothel in die Blutbahn über. Wird an Fibrin adsorbiert und gewinnt dabei seine volle enzymatische Aktivität, die im Plasma ein spezifischer Inhibitor (PAI-1) unterdrückt. Der t-PA ist ein einkettiges Glykoprotein (MG 68.000), das sich auf gentechnologischem Wege synthetisieren lässt und durch Plasmin in zwei durch eine Disulfidbindung verknüpfte Ketten gespalten wird. Beide Formen sind enzymatisch aktiv.

Urokinase: Hauptsächlich von der Niere gebildeter Plasminogenaktivator, der so benannt wird, weil er ein normaler Harnbestandteil ist. Schützt die ableitenden Harnwege vor der Verstopfung durch Blutkoagula. Die einkettige native Urokinase (MG 54.000) ist mit dem t-PA strukturverwandt, enzymatisch aber noch inaktiv und deshalb eine Prourokinase. Sie wird durch Thrombin und Plasmin in aktive Urokinase umgewandelt, die das Molekül dabei in zwei von einer Disulfidbindung zusammengehaltene Ketten spalten. Die längere der beiden Ketten (MG 33.000) ist auch allein als Plasminogenaktivator wirksam, allerdings nicht so stark wie die zweikettige Form. Im Plasma wird die Urokinase von einem Inhibitor (PAI-1) neutralisiert. Sie hat keine erhöhte Fibrinaffinität, reagiert aber bevorzugt mit fibringebundenem Plasminogen.

Aktivierter Faktor XII: Der Faktor XII setzt nach seiner Kontaktaktivierung zum Faktor XIIa nicht nur die Intrinsic-Gerinnung in Gang, sondern wirkt auch als direkter Plasminogenaktivator. Auf die physiologische Bedeutung dieses Aktivierungsmechanismus der Fibrinolyse weist die Thromboseneigung hin, die man bei Patienten mit Faktor-XII-Mangel beobachtet.

Streptokinase: Nichtenzymatisches Protein (MG 48.000), das aus Kulturen β-hämolytischer Streptokokken gewonnen und in der Thrombolysetherapie eingesetzt wird. Es bildet mit Plasminogen einen stabilen 1:1 Komplex, der ohne Spaltung des Plasminogenmoleküls proteolytische Aktivität erlangt und damit sowohl freies als auch an Streptokinase gebundenes Plasminogen in Plasmin überführt.

Plasminogen

Das Proenzym des Plasmins ist ein β-Globulin (MG 88.000), dessen Plasmakonzentration etwa 20 mg/dl beträgt. Es wird bei der Gerinnung an Fibrin adsorbiert, zu dem es eine besondere Affinität besitzt. Die Umwandlung in Plasmin seitens der physiologischen Aktivatoren t-PA und Urokinase geschieht durch eine Spaltung des einkettigen Plasminogenmoleküls in zwei Peptidketten, die über eine Disulfidbrücke verbunden bleiben. Hinzu kommt die autokatalytische Abtrennung eines Peptids von der N-terminalen Seite (Übergang von Glu-Plasmin in Lys-Plasmin), die eine Zunahme der Fibrinaffinität und der proteolytischen Aktivität bewirkt.

Plasmin

Das fibrinolytische Enzym ist eine Serinprotease mit breitem Wirkungsspektrum, die auch Fibrinogen, verschiedene Gerinnungsfaktoren und andere Proteine spaltet. Gewöhnlich bleibt die Plasminwirkung aber auf das Fibrinsubstrat beschränkt, weil die Protease vor Ort aus adsorbiertem Plasminogen entsteht und im Plasma durch Komplexbildung mit Alpha-2-Antiplasmin sofort inaktiviert wird. Das fibringebundene Plasmin kann dieser Inhibitor aus stereochemischen Gründen nicht neutralisieren. Nur in abnorm hoher Konzentration wird Plasmin auch im Plasma proteolytisch aktiv. Es kommt dann zur Fibrinogenolyse.

Fibrin- und Fibrinogenspaltprodukte

Plasmin spaltet Fibrin und Fibrinogen in diverse lösliche Bruchstücke, von denen die meisten eine gerinnungshemmende Wirkung haben und bei Hyperfibrinolyse zur hämorrhagischen Diathese beitragen. Bei der Lyse von stabilisiertem Fibringerinnsel

wird ein Fragment aus zwei benachbarten D-Domänen abgespalten, die sog. D-Dimere. Sie können mit spezifischen monoklonalen Antikörpern bestimmt werden und sind Indiz für einen thrombotischen Prozess.

Inhibitoren des fibrinolytischen Systems

Plasminogenaktivator-Inhibitor (PAI-1): Einkettiges Glykoprotein (MG 50.000), das t-PA und Urokinase durch Bildung von 1:1 Komplexen inaktiviert. Enthalten in Endothelzellen, Plättchen (α-Granula) und zahlreichen Geweben, im Plasma nur in Spuren. Wird durch Faktor XIa neutralisiert, der damit eine Kontaktaktivierung der Fibrinolyse vermittelt. Weitere Plasminogeninhibitoren, die nicht ins Plasma gelangen, wurden aus Makrophagen, Plazenta (PAI-2) und Urin (PAI-3) isoliert.

Alpha-2-Antiplasmin: Breitspektrum-Protease-Inhibitor (MG 70.000), der Plasmin durch Bildung von 1:1 Komplexen (PAP) schnell inaktiviert. Bildungsort ist die Leber. Die Plasmakonzentration beträgt 60 mg/dl und übersteigt die potenzielle Plasminkonzentration um das Zehnfache.

Alpha-2-Makroglobulin: Proteaseinhibitor (MG 726.000), mit dem Plasmin erst nach Absättigung des α-2-Antiplasmins reagiert. Es entstehen dabei weitgehend inaktive 1:1 Komplexe, die schnell aus dem Kreislauf eliminiert werden. Der Inhibitor neutralisiert auch Thrombin, Kallikrein und Trypsin.

Alpha-1-Proteinase-Inhibitor (α-1-Antitrypsin): Antiprotease (MG 50.000), die Plasmin und Urokinase inaktiviert, aber erst nachdem die beiden vorgenannten Antiplasmine abgesättigt sind. Alle Antiplasmine zusammen können das Zehnfache des im normalen Plasma enthaltenen aktivierten Plasmins neutralisieren.

7.2 Krankheiten der roten Blutzellen

Klassifzierung der Anämien

- Anämien durch verminderte Erythrozytenproduktion
- Anämien durch gesteigerten Erythrozytenverlust

Aplastische Anämien

Erythroblastische Anämien

Hyporegeneratorische Anämien

- Chronische renale Anämie
- Anämien bei endokrinen Erkrankungen
- Kongenitale dyserythropoetische Anämie

Megaloblastäre Anämie

- Perniziöse Anämie
- Andere Krankheitszustände mit Vitamin-B_{12}-Mangel
  - Gastrektomiesyndrom
  - Zollinger-Ellison-Syndrom
  - Syndrom der blinden Darmschlinge
  - Befall mit Fischbandwurm
  - Erkrankungen des Ileums
  - Vegetarische Ernährung
- Folsäuremangel
- Genetische Defekte des Folsäure- und Vitamin-B_{12}-Stoffwechsels
- Störungen der DNA-Synthese ohne Vitaminmangel

Eisenmangelanämie

Thalassämien

Anämien bei chronischen Erkrankungen

Sideroblastische Anämie

Allgemeine Symptomatik der Hämolyse

Zeichen des gesteigerten Blutzerfalls

Regenerationszeichen

Hämolytische Anämien durch primäre Membrandefekte

- Hereditäre Sphärozytose (HS)
- Hereditäre Ellipto-, Pyropoikilo- und Ovalozytose
- Stomatozytose
- Akanthozytose
- Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (Marchiafava-Micheli-Syndrom)

Enzymopenische hämolytische Anämie

- Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel
- Mangel an glykolytischen Enzymen

Hämoglobinopathien

- Sichelzellkrankheit
- Hämoglobin-C-Krankheit
- Hämoglobin-E-Krankheit
- Hämolytische Anämien durch instabile Hämoglobine
- Hämoglobinopathien mit Erythrozytose
- Hämoglobinopathien mit Zyanose

Traumatische hämolytische Anämien

- Marschhämoglobinurie
- Traumatische kardiale hämolytische Anämie
- Mikroangiopathische hämolytische Anämie

Hämolytische Anämien durch exogene Noxen

- Hämolytische Anämie durch chemische Noxen
- Hämolytische Anämie durch thermische Schädigung
- Hämolytische Anämie durch Infektionen

Immunhämolytische Anämien

- Autoimmunhämolytische Anämien durch Wärmeantikörper
- Autoimmunhämolytische Anämien durch Kälteantikörper
- Medikamentös induzierte immunhämolytische Anämien

Hypersplenismus

Akute Blutungsanämie

7.2.1 Klassifizierung der Anämien

Unter Anämien versteht man Krankheitszustände mit herabgesetzter Hämoglobinkonzentration des Blutes. Die Erythrozytenzahl ist meistens, aber nicht obligatorisch vermindert. Bei akuten Blutverlusten kann die Hämoglobinkonzentration trotz Verkleinerung der zirkulierenden Hämoglobinmenge anfangs normal sein. Von hämolytischen Anämien spricht man auch in Fällen mit kompensierender Erythropoesesteigerung, denen das Symptom der Anämie fehlt.

Anämien entstehen durch ungenügende Erythrozytenproduktion, erhöhte Erythrozytenverluste oder eine Kombination beider Kausalfaktoren.

Die folgende Einteilung richtet sich nach dem dominierenden pathogenetischen Mechanismus.

Anämien durch verminderte Erythrozytenproduktion

Proliferations- und Differenzierungsstörungen der hämatopoetischen Stammzellen:

- **Aplastische Anämie:** Panzytopenie infolge Aplasie oder Suppression der multipotenten myeloischen Stammzellen, aus denen alle myeloischen Zellen hervorgehen. Die Lymphozyten sind nicht betroffen
- **Myelodysplastische Anämie:** Ineffektive Erythropoese mit abnormer Zellmorphologie im Rahmen eines myelodysplastischen Syndroms, das eine neoplastische Stammzellenkrankheit darstellt (▶ Kap. 7.4.4).

Proliferations- und Differenzierungsstörungen der erythroiden Vorläuferzellen:

- **Erythroblastische Hypoplasie (pure red cell aplasie):** Erworbener oder genetisch bedingter isolierter Ausfall der Erythropoese.
- **Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz:** Mangel an Erythropoetin.
- **Anämie bei endokrinen Erkrankungen:** Herabgesetzte Ansprechbarkeit der Vorläuferzellen auf Erythropoetin.
- **Kongenitale dyserythropoetische Anämie:** Ineffektive Erythropoese mit abnormen mehrkernigen Erythroblasten und erythroider Hyperplasie des Knochenmarks.

Störungen der DNA-Synthese (megaloblastäre Anämien):

- **Vitamin-B_{12}-Mangel:** Perniziöse Anämie, intestinale Vitamin-B_{12}-Resorptionsstörungen.
- **Folsäure-Mangel:** Ernährungsstörungen, Resorptionsstörungen, Bedarfssteigerung (Alkoholismus, Gravidität, Hämolyse).

Störungen der Hämoglobinsynthese (mikrozytäre Anämien):

- **Eisenmangel (Störung der Hämsynthese):** Nutritiver Mangel, Resorptionsstörungen, Blutverlust.
- **Thalassämie:** Kongenitale Störung der Globinsynthese.

Kombinierte und ungeklärte Pathomechanismen:

- **Anämien bei chronischen Erkrankungen:** Chronische Entzündungen, Infektionen, Karzinome.
- **Anämien bei Knochenmarkinfiltrationen:** Leukämien, Myelofibrose, Myelom, Tumormetastasen.
- **Anämien bei Unterernährung:** Mangel an Eiweiß und Vitaminen (B_6 und C).
- **Sideroblastische Anämien:** Bei myelodysplastischem Syndrom, Intoxikationen (Blei, Alkohol, Medikamente) und kongenitalen Formen (X-chromosomale und autosomale).

Anämien durch gesteigerten Erythrozytenverlust

Hämolytische Anämien durch Intrinsic-Anomalien der Erythrozyten:

- **Angeborene Membrandefekte:** Hereditäre Sphärozytose, hereditäre Elliptozytose, hereditäre Akanthozytose und Stomatozytose.
- **Erworbene Membrandefekte:** Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (Stammzellendefekt durch somatische Mutation).
- **Angeborene Enzymdefekte:** Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel, Pyruvatkinase-Mangel u.a. kongenitale erythropoetische Porphyrie.
- **Hämoglobinopathien (Anomalien des Globinmoleküls):** Sichelzellanämie und verwandte Krankheiten, instabile Hämoglobine, Hämoglobine mit veränderte O_2-Affinität.

Hämolytische Anämien durch Extrinsic-Anomalien der Erythrozyten:

- **Traumatische Hämolyse:** Anämie durch Herzklappenprothesen, mikroangiopathische hämolytische Anämie (Destruktion durch Fibrinfäden), Marschhämoglobinurie.
- **Hämolyse durch exogene Noxen:** Chemikalien, Hitze und Mikroorganismen.
- **Hämolyse durch Antikörper:** Immunhämolytische Anämien durch Kälte- und Wärmeantikörper, drogeninduzierte Immunhämolyse, Erythroblastose der Neugeborenen, inkompatible Bluttransfusionen.
- **Sequestration durch das Monozyten-Makrophagen-System:** Akute Infektionen, Hypersplenismus.

Anämien durch Blutverlust: Akute und chronische Blutungsanämien.

7.2.2 Aplastische Anämie

Definition. Panzytopenie durch Aplasie oder Suppression der myeloischen Progenitorzellen (Panmyelophthise), bei erhaltener Lymphozytopoese. Der Anämiebegriff wird hier auf alle myeloischen Knochenmarkzellen ausgedehnt.

Ätiologie und Pathogenese.
Idiopathische aplastische Anämie: Die Ursache ist ungeklärt. Da Immunsuppressiva einen guten therapeutischen Effekt haben, ist die Annahme einer Autoimmunerkrankung nahe liegend.

Sekundäre aplastische Anämie: Die Entstehung durch nachstehende Kausalfaktoren ist häufig an eine individuelle Disposition gebunden.

- **Pharmaka:** Chloramphenicol, Goldsalze, Phenylbutazon, Tolbutamid, Chlorpropamid, Lithium und viele andere.
- **Benzol:** Intoxikationsgefahr bei Verwendung als Lösungsmittel. Das Knochenmark kann mit Hypoplasie reagieren, aber auch mit Hyperplasie bei ineffektiver Hämatopoese. Abbauprodukte des Benzols (p-Benzochinone) hemmen die DNA-Synthese.
- **Ionisierende Strahlen:** Dazu gehören Röntgenstrahlen, Gammastrahlen, Neutronen, α-Teilchen und ß-Teilchen. Die absorbierte Strahlenenergie setzt im Gewebe Elektronen frei, die Ionen, Peroxide und Radikale erzeugen und damit diverse Makromoleküle zerstören. Aplastische Anämien wurden auch nach jahrelanger Einwirkung kleiner Strahlendosen (Thorium X, Radium) und als Spätfolge therapeutischer Röntgenbestrahlungen (Morbus Bechterew) beobachtet.
- **Virusinfektionen:** Hepatitis B, Infektionen mit EBV und Parvovirus.
- **Immunkrankheiten:** Lupus erythematodes, Fasziitis, Graft-versus-Host-Reaktion.
- **Konstitutionelle aplastische Anämie:**
  - Typ Fanconi mit zusätzlichen Fehlbildungen an Gliedmaßen und inneren Organen.
  - Typ Estren-Dameshek ohne Fehlbildungen. Das Chromosomenmuster zeigt diverse Anomalien. Die Stammzellen sind gegen Strahlen und Zytostatika extrem empfindlich.

7

Klinik. Schleichender Beginn mit Körperschwäche und Hautblässe. Infektionen durch Neutropenie. Hautblutungen und Petechien durch Thrombopenie. Nasale und gastrointestinale Blutungen können die Anämie plötzlich verstärken.

Diagnostik.
Labor: Normochrome oder leicht makrozytäre Anämie mit Retikulozytopenie. Granulozyten unter 500/mm^3, Thrombozyten unter 20000/mm^3.

Erythropoetin, nach Transfusionen auch Eisen und Ferritin im Serum erhöht.

Knochenmarkpunktion: Sehr zellarme Markausstriche oder keine Markgewinnung durch Aspiration.

Knochenmarkbiopsie: Fettmark mit spärlichen Inseln von Myelozyten, Erythroblasten, Lymphozyten und Plasmazellen (Abb. 7.20); sichert die Diagnose.

Das Ausmaß des Markersatzes durch Fettgewebe lässt sich kernspintomographisch bestimmen.

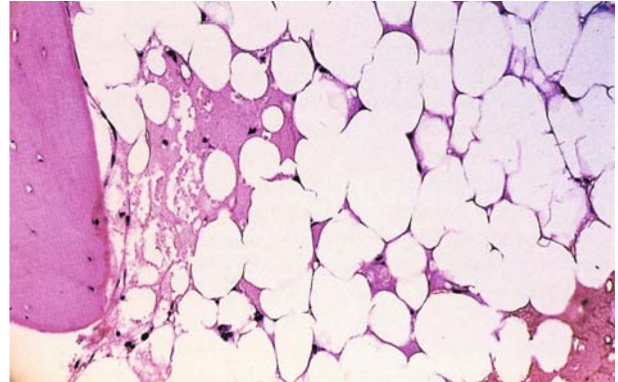


Abb. 7.20. Knochenmarkbiopsie bei aplastischer Anämie. Schwund der Blutbildung, im Blickfeld nur Fettzellen (aus Löffler et al. Atlas der klinischen Hämatologie. 6. Aufl., Springer, Berlin 2004)

Therapie.
Stammzellentransplantation: Methode der Wahl bis zum 40. Lebensjahr, wenn ein HLA-kompatibler Spender zur Verfügung steht. Erfolgschancen 50–80%. Vorbehandlung (Konditionierung) mit Cyclophosphamid zur Verhinderung der Transplantatabstoßung. Nachbehandlung gegen Graft-versus-Host-Reaktion mit Ciclosporin und Methotrexat.

Immunsuppression: Mit Antithymozyten-Globulin vom Pferd (40 mg/Tag für 4 Tage als Infusion) werden in 50% der Fälle längere Remissionen erzielt, in Kombination mit Ciclosporin sogar 70%. Rezidive sind häufig, sprechen aber meistens auf Wiederholung der Therapie an. Dauertherapie mit Ciclosporin kann notwendig werden. Ähnlich wirksam ist Antilymphozytenglobulin vom Kaninchen. Zur Vorbeugung gegen Allergien wird Methylprednisolon gegeben (1 mg/kg KG für 2 Wochen). Allergien gegen das heterologe Protein kommen trotzdem vor.

Knochenmarkstimulation: Androgene (Testosteron, Methyltestosteron) scheinen nur in weniger schweren Fällen wirksam zu sein (Remissionsraten 25–40%). Mit dem rekombinanten Wachstumsfaktoren Erythropoetin und GM-CSF sind keine befriedigenden Erfolge zu erzielen, weil die Immunaggression nicht beseitigt wird.

Substitutionstherapie: Erythrozytenkonzentrate und Plättchentransfusionen, möglichst von HLA-kompatiblen Spendern.

Allgemein: Hygienemaßnahmen zum Infektionsschutz. Bei Infekten Antibiotika.

7.2.3 Erythroblastische Hypoplasie

Ätiologie und Pathogenese. Der **selektive partielle oder totale Ausfall der Erythropoese** (pure red cell aplasie) kommt als **akute reversible aplastische Krise** bei Erkrankungen mit verkürzter Erythrozytenlebensdauer vor (kongenitale und erworbene hämolytische Anämien). Hauptursache sind **Virusinfekte** (Parvovi-

ren) und diverse **Pharmaka**, die eine vorübergehende Schädigung der erythroiden Vorläuferzellen verursachen. Bei normaler Erythrozytenlebensdauer kann eine Unterbrechung der Erythropoese latent bleiben.

Die **erworbene chronische Form** wird überwiegend bei Kollagenosen und Thymomen beobachtet, was für eine **autoimmunologische Pathogenese** spricht. Nicht immer besteht eine Grundkrankheit.

Selten ist die **hereditäre erythroblastische Hypoplasie** (Diamond-Blackfan-Syndrom) mit autosomal-dominantem Erbgang, die sich schon im frühen Kindesalter manifestiert. Sie beruht auf einem Defekt der erythroiden Progenitorzellen, die schlecht auf Erythropoetin ansprechen.

Klinik.

Akute erythroblastische Hypoplasie: Beginn häufig mit einem Infekt der oberen Luftwege oder einer Gastroenteritis. Dann plötzliches Einsetzen von Körperschwäche und Hautblässe. Rascher Abfall des Hämoglobins und der vorher erhöht gewesenen Retikulozytenzahl. Im Knochenmark Schwund der Erythroblasten bei erhaltener Granulozyto- und Thrombozytopoese. In der Remissionsphase Rebound-Retikulozytose und passagerer Anstieg der Granulozyten und Thrombozyten.

Chronische erworbene erythroblastische Hypoplasie: Blässe und Körperschwäche. Dazu eventuell die Zeichen einer Grundkrankheit (Kollagenose, Thymom mit oder ohne Myasthenia gravis). Normochrome Anämie mit Retikulozytopenie. Im Knochenmark wenige Erythroblasten bei normalem Gehalt an granulozytären Vorstufen und Megakaryozyten. Erythropoetin im Serum meistens erhöht.

Kongenitale erythroblastische Hypoplasie (Diamond-Blackfan-Syndrom): Progrediente normochrome Anämie höheren Grades im ersten Lebensjahr beginnend. Bei 20% der Fälle zusätzliche Fehlbildungen an den Extremitäten. Gefahr der Hämosiderose und Hepatitis durch Transfusionen. Wachstums- und Reifungsstörungen als Anämiefolge.

Therapie.

Akute erythroblastische Hypoplasie: Alle Medikamente absetzen. Spontanremission abwarten. Bei starker Anämie Erythrozytentransfusion.

Chronische erworbene erythroblastische Hypoplasie: Thymome resezieren. Im Regelfall Glukokortikoide, kombiniert mit Ciclosporin, zusätzlich auch mit Antithymozytenglobulin. Bei zirkulierendem IgG-Autoantikörper Plasmapherese. In refraktären Fällen Erythrozytentransfusionen, ergänzt durch Chelattherapie gegen Hämosiderose. Spontanremissionen sind selten. Über 50% der Patienten sprechen auf die immunsuppressive Therapie an.

Kongenitale erythroblastische Hypoplasie (Diamond-Blackfan-Syndrom): Bis zu 20% Spontanremissionen. Gutes Ansprechen auf Glukokortikoide bei 50% der Patienten. In therapierefraktären Fällen Knochenmarktransplantation.

7.2.4 Hyporegeneratorische Anämien

Chronische renale Anämie

Hauptursache ist die mangelhafte Erythropoetinproduktion infolge des Parenchymschwunds der insuffizienten Nieren. Hinzu kommen eine Verkürzung der Erythrozytenlebensdauer durch mechanische und metabolische Faktoren sowie Blutverluste durch eine Blutungsneigung der Schleimhäute. Vollständige Remission durch Injektionen von Erythropoetin.

Anämien bei endokrinen Erkrankungen

Schilddrüse

Beim Myxödem unkomplizierte normochrome Anämie leichten Grades, wahrscheinlich durch folgende Kausalkette: Herabsetzung des Energiestoffwechsels → Verminderung des O_2-Verbrauchs der Gewebe → Drosselung der Erythropoetinproduktion. Frauen bekommen durch Menorrhagien nicht selten eine sekundäre hypochrome Eisenmangelanämie. Das Defizit an Schilddrüsenhormonen beeinträchtigt auch die Eisenresorption. Eine makrozytäre Anämie entsteht beim gelegentlichen Zusammentreffen von primärer Hypothyreose und Perniziosa, die beide eine autoimmunologische Pathogenese haben. Patienten mit schwerer Hyperthyreose weisen nicht selten leichte, pathogenetisch ungeklärte mikrozytäre Anämien ohne Hyposiderose auf.

Nebennieren

Die normochrome Anämie bei unbehandeltem Morbus Addison ist durch die Herabsetzung des Plasmavolumens teilweise maskiert, da sie nach Beseitigung der Exsikkose deutlicher wird und erst im Verlauf der Hormontherapie verschwindet. Den Wirkungsmechanismus des Cortisols auf die Erythropoese kennt man nicht.

Gonaden

In der Pubertät steigt die Hämoglobinkonzentration beim männlichen Geschlecht um 1–2 g/dl an, während sie nach Kastration auf die beim weiblichen Geschlecht gefundenen Werte abfällt. Androgene stimulieren die Erythropoetinbildung.

Hypophyse

Hypophysektomie und Hypophyseninsuffizienz führen zu einer normochromen hypoproliferativen Anämie, die hauptsächlich auf den Ausfall der Schilddrüsen- und NNR-Funktion zurückzuführen ist. Zusätzlich spielt das Defizit an Wachstumshormon und Androgenen eine Rolle. Ein weitgehender Ausgleich gelingt schon mit Cortisol, Testosteron und Schilddrüsenhormonen.

Kongenitale dyserythropoetische Anämien

Typ I: Autosomal-rezessiv erblich. Manifestation im Kindes- oder Jugendalter mit mäßiger Anämie (Hämatokrit 25–35%) und leichter Hyperbilirubinämie. Serumeisen normal oder erhöht. Im Blutausstrich Aniso- und Poikilozytose und mäßige Makrozytose. Im zellreichen Knochenmark ineffektive Erythropoese mit

megaloblastoiden Erythroblasten, doppelkernigen Erythroblasten und solchen mit unvollständig getrennten Kernsegmenten. Transfusionen sind meistens entbehrlich. Chelatbehandlung bei erhöhtem Serumeisen.

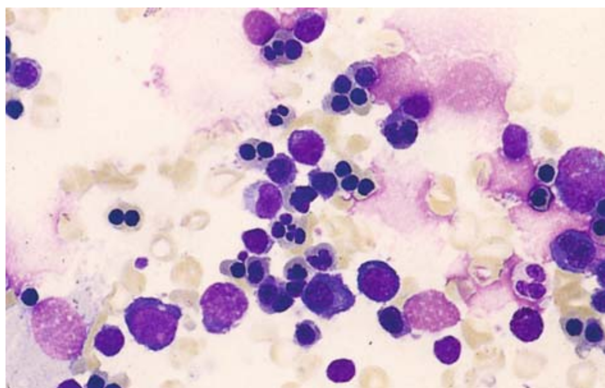
Typ II: Erbgang autosomal-rezessiv. Bekannt unter dem Akronym HEMPAS (hereditary erythroblastic multinuclearity with a positive acidified serum test). Kommt in Nordwesteuropa, Italien und Nordafrika vor. Anämie leichten bis höheren Schweregrades mit ineffektiver Erythropoese, die auf einer mangelhaften Glykolysierung von Membranglykoproteinen beruht (Defekt der N-Acetylglucosaminyltransferase II). Die abnormen Erythrozyten binden ein IgM, das bei einem pH-Wert von 6,8 zu Lyse führt. Im Blutausstrich Aniso- und Poikilozytose, im Knochenmark viele mehrkernige Erythroblasten (◻ Abb. 7.21). Keine Therapiemöglichkeit, bei stärkerer Hämolyse Splenektomie.

Typ III: Autosomal-dominanter Erbgang. Seltene, in einer großen schwedischen Familie beobachtete sog. benigne Erythroretikulose. Leichte, klinisch symptomlose Anämie mit Riesenerythrozyten im Blutausstrich und vielkernigen Riesenerythroblasten im Knochenmarkpunktat. Primärer Defekt der erythroiden Vorläuferzellen.

7

7.2.5 Megaloblastäre Anämien

Alle megaloblastären Anämien entstehen durch Störungen der DNA-Synthese, die sich aber nicht allein im blutbildenden System, sondern auch in anderen Geweben mit hoher Regenerationsrate manifestieren. Verursacht werden sie durch Vitamin-B_{12}-Mangel, Folsäuremangel und bestimmte Zytostatika. Die Beeinträchtigung der DNA-Synthese bewirkt eine verzögerte und abnorme Replikation der DNA-Stränge, die zu elongierten und despiralisierten Chromosomen sowie zu Chromosomenbrüchen führen kann. Zahlreiche Zellen gehen deshalb schon im Knochenmark zugrunde. Die Ausreifung der Kerne bleibt hinter der des Plasmas zurück. Auf die metabolischen Wirkungen der Folsäure und des Vitamin B_{12} wurde schon im ▶ Kap. 4 eingegangen.



◻ **Abb. 7.21.** Kongenitale dyserythropoetische Anämie Typ II. Im Knochenmark reife (orthochromatische) Erythroblasten mit 2 Kernen (aus Löffler et al. Atlas der klinischen Hämatologie. 6. Aufl., Springer, Berlin 2004)

Perniziöse Anämie

Vorkommen und Häufigkeit. Die Prävalenz beträgt in der erwachsenen Bevölkerung etwa 0,13–0,2%. Frauen sind etwas häufiger betroffen als Männer und beide Geschlechter in der Regel erst nach dem 40. Lebensjahr.

Ätiologie und Pathogenese. Die klassische Vitamin-B_{12}-Mangelkrankheit entsteht durch eine autoimmunologisch bedingte Atrophie der Korpusschleimhaut des Magens mit Ausfall der Intrinsicfaktorbildung. Der Intrinsicfaktor hat die Funktion, das Vitamin B_{12} (Cobalamin) der Nahrung zu binden, ins Ileum zu transportieren und dort zur Resorption zu bringen. Der perniziösen Anämie liegt folglich eine Störung der Vitamin-B_{12}-Resorption zugrunde. Für die autoimmunologische Pathogenese sprechen folgende Fakten:
- zytotoxische Autoantikörper gegen die Belegzellen der Korpusschleimhaut im Patientenserum
- Autoantikörper gegen den Intrinsicfaktor im Patientenserum
- dichte lymphozytäre Infiltration der atrophischen Korpusschleimhaut mit Schwund der Belegzellen und Hauptzellen
- häufiges Zusammentreffen der Perniziosa mit anderen Autoimmunkrankheiten.

Auf eine genetische Prädisposition weisen familiäre Mehrfacherkrankungen und die statistisch signifikante Assoziation mit den Histokompatibilitäts-Antigenen HLA-Dw2, Dw5 und DR2 hin.

Klinik. Schleichender Beginn, weil der Vitamin-B_{12}-Pool in der Leber sehr langsam abgebaut wird. **Symptome sind** Müdigkeit, Leistungsabfall, Herzklopfen, auch Angina pectoris, Atemnot und Ödeme; Anorexie, Zungenbrennen, Durchfälle, Gewichtsverlust; Parästhesien, Schwäche in den Beinen, Gangunsicherheit.

Diagnostik.

Körperlicher Untersuchungsbefund: Blassgelbes Hautkolorit, blasse sichtbare Schleimhäute. Glossitis mit Rötung und Atrophie der Zungenschleimhaut. Tachykardie, akzidentelles Systolikum infolge anämisch bedingter Hyperzirkulation, in schweren Fällen kardiale Stauungszeichen. Wegen gesteigerter Hämolyse nicht selten Milzvergrößerung. Bei jedem zweiten Patienten Manifestationen einer funikulären Spinalerkrankung (Degeneration der Markscheiden, später auch der Achsenzylinder), die ein Frühsymptom sein können: Aufhebung der Vibrationsempfindung und des Lagesinnes, zuerst an der zweiten Zehe, Parästhesien an Händen und Füßen, Herabsetzung der groben Kraft in den Beinen, ataktischer Gang, Pyramidenzeichen, schließlich spastische

Paraparese mit Blasen- und Sphinkterinkontinenz. Zerebrale Ausfallerscheinungen können hinzukommen: depressive Verstimmungen, Gedächtnisverlust bis zur Demenz, psychotische Zustände.

Laborbefunde:

- **Blutbild:** Hyperchrome makrozytäre Anämie mit vergrößerten ovalen Erythrozyten und ausgeprägter Aniso- und Poikilozytose. MCH deutlich über 33 pg, MCV 100–150 fl, MCHC normal. Retikulozyten vermindert. Leukopenie mit hypersegmentierten Granulozyten, relative Lymphozytose. Mäßige Thrombopenie ohne hämorrhagische Diathese.
- **Knochenmarkpunktat:** Hyperplastisches Mark mit megaloblastärer Erythropoese (Abb. 7.22). Die Megaloblasten sind größer als normale Erythroblasten und haben einen unreifen Kern mit feinkörniger Textur. Die Reifungsstörung in der weißen Reihe manifestiert sich in Riesenmetamyelozyten und Riesenstabkernigen, die in hypersegmentierte Granulozyten übergehen. Die Megakaryozyten zeigen verstärkte Kernlappung, verminderte Granulation und teilweise eine abnorme Größe.
- **Serum-Vitamin-B_{12}:** Im Durchschnitt auf 38 ng/l herabgesetzt (normal 450 ng/l).
- **Serum-Folat:** Normale oder erhöhte Werte.
- **Schilling-Test:** Prüfung der intestinalen Resorption von ^{57}Co-markiertem Vitamin B_{12}. Man gibt 0,5–2,0 µg des markierten Vitamins per os und injiziert nach 2 Stunden 1000 µg nichtmarkiertes Vitamin subkutan, um eine Speicherung der markierten Charge in der Leber zu verhindern. Von der Tracer-Dosis werden normal 18% im 24-Stunden-Harn ausgeschieden, bei perniziöser Anämie dagegen als Folge des Intrinsicfaktormangels nur bis zu 1,2%.
- **Blockierende Antikörper gegen Intrinsicfaktor:** Nur bei 50% der Patienten im Serum nachweisbar, aber hochspezifisch. Positives Ergebnis erspart Schilling-Test.

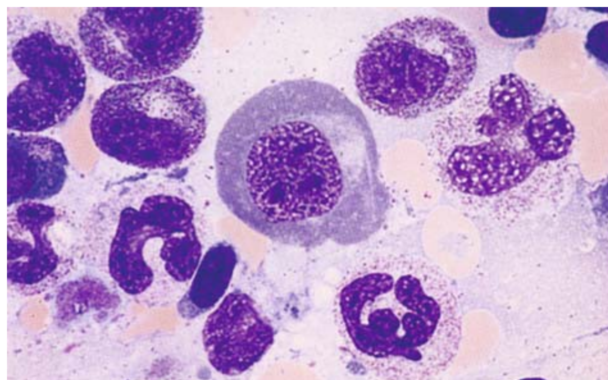


Abb. 7.22. Megaloblastäre Anämie. Im Knochenmark großer Megaloblast mit breitem, schon partiell hämoglobinisiertem Plasma (aus Löffler et al. Atlas der klinischen Hämatologie. 6. Aufl., Springer, Berlin 2004)

- **Weitere Serumwerte:** Eisen normal oder erhöht. Als Hämolysezeichen Anstieg des indirekten Bilirubins und der LDH-Aktivität (Erythrozytenlebensdauer von 120 auf 27–75 Tage herabgesetzt).
- **Magensaftsekretion:** Gesamtvolumen bei maximaler Stimulation auf 10% der Norm reduziert. Obligatorische Befunde: Histaminrefraktäre Anazidität und Fehlen des Intrinsicfaktors als Folge des Belegzellenschwundes.

Diagnostik. Megaloblastose des Knochenmarks, erniedrigte Vitamin-B_{12}-Konzentration im Serum und pathologischer Schilling-Test zeigen nur den Vitamin-B_{12}-Mangel an. Normalisierung des Schilling-Tests nach Zugabe von Intrinsicfaktor schließt bis auf die Magenresektion und auf das seltene Vorliegen eines nicht funktionierenden Intrinsicfaktors alle anderen Ursachen aus. Spezifisch ist auch der Antikörpernachweis gegen Intrinsicfaktor. Histaminrefraktäre Anazidität spricht für Perniziosa. Die Magenschleimhautatrophie erhöht das Karzinomrisiko und erfordert deshalb gastroskopische Kontrollen.

Therapie. Intramuskuläre Gabe von Vitamin B_{12} für 1–2 Wochen täglich 1000 µg, danach wöchentlich 1000 µg, später monatlich 100 µg auf Lebenszeit. In schweren Fällen bis zur Remission zusätzlich 5 mg Folsäure p.o. täglich. Folsäure allein ist kontraindiziert, da sie die Megaloblastose beseitigt, ohne die neurologischen Komplikationen zu verhüten. Gegen eine orale Therapie mit Vitamin-B_{12}-Intrinsicfaktor-Kombinationen werden die Patienten nach initialem Ansprechen unter zunehmender Bildung von Intrinsicfaktor-Antikörpern bald refraktär.

Der Therapieeffekt manifestiert sich nach 3–5 Tagen in einem steilen Retikulozytenanstieg (»Retikulozytenkrise«). Die Megaloblasten verschwinden schon nach 24 Stunden, was die Diagnostik bei Fällen mit begonnener Behandlung sehr erschwert. Bis zur Normalisierung des Blutbildes vergehen 4–8 Wochen. Die neurologischen Manifestationen bessern sich nur langsam und oft unvollständig, wenn sie schon länger als 3 Monate bestanden haben. Die Restsymptome nach 6 Monaten sind meistens irreversibel.

Andere Krankheitszustände mit Vitamin-B_{12}-Mangel

Gastrektomiesyndrom

Nach chirurgischen Eingriffen am Magen kann es neben einem Eisenmangel auch zur Resorptionsstörung von Vitamin B_{12} kommen.

Totale Gastrektomie: Ohne Intrinsicfaktorbildung entsteht nach 5–6 Jahren ein manifester Vitamin-B_{12}-Mangel, sofern postoperativ keine Substitution erfolgt. Das große Intervall zeigt, wie lange der Vitamin-B_{12}-Vorrat der Leber ausreicht.

Partiale Gastrektomie: Manifester Vitamin-B_{12}-Mangel resultiert bei weniger als 1% der Operierten (Stumpfgastritis, Bakterienbesiedlung der zuführenden Schlinge nach Billroth-II-Resektion).

Doch zeigen 5% eine leichte Megaloblastose. Wenn gleichzeitig Eisenmangel besteht, wird ein dimorphes Blutbild mit Mikrozyten und ovalären Makrozyten beobachtet. Im Bedarfsfall Substitutionstherapie.

Zollinger-Ellison-Syndrom

Das in den Magen aufgenommene Vitamin B_{12} wird zunächst an R-Proteine des Magensaftes gebunden. Erst im alkalischen Milieu des Duodenum wird es durch Proteasen zur Koppelung an den Intrinsicfaktor wieder freigesetzt. Beim Zollinger-Ellison-Syndrom unterbleibt die Ablösung von den R-Proteinen, weil die übermäßig sezernierte Magensäure den Inhalt des oberen Dünndarms ansäuert.

Syndrom der blinden Darmschlinge

Megaloblastäre Vitamin-B_{12}-Mangelanämie bei Patienten mit stillgelegten Darmabschnitten (Strikturen, Divertikel, Anastomosen, Operationen), die von Bakterien besiedelt werden. Die Bakterien konsumieren den Vitamin-B_{12}-Intrinsicfaktor-Komplex, ehe er zur Resorption gelangt. Chirurgische Korrektur, Antibiotika zur Keimbeseitigung oder Dauersubstitution mit Vitamin-B_{12}-Injektionen.

Befall mit Fischbandwurm (Diphyllobothrium latum)

Infektionsquelle sind rohe oder ungenügend gekochte Fische. Nur 30% der befallenen Menschen werden anämisch. Der Bandwurm sitzt im oberen Dünndarm und kann eine Länge von 10 m erreichen. Er verbraucht große Mengen Vitamin B_{12}, das dem Wurmträger entzogen wird. Diagnose durch Wurmeiernachweis im Stuhl. Therapie mit einer Einzeldosis von 2 g Niclosamid.

Erkrankungen des Ileum

Der Vitamin-B_{12}-Intrinsicfaktor-Komplex wird zur Resorption an spezifische Intrinsicfaktor-Rezeptoren gebunden, deren Dichte im Verlauf des Ileum zunimmt und im terminalen Abschnitt das Maximum erreicht. Affektionen des Ileum, insbesondere des terminalen, können daher zum Vitamin-B_{12}-Mangel führen. Dazu gehören: Große Teilresektionen, Ileitis terminalis Crohn, Lymphome, Strahlenschäden und das Sprue-Syndrom.

Vegetarische Ernährung

Nutritiver Vitamin-B_{12}-Mangel wurde bei Vegetariern beobachtet, die auch Milchprodukte und Eier meiden (einige Hindus, strenge Vegetarier in westlichen Ländern). Bis zu 60% dieser Menschen haben erniedrigte Vitamin-B_{12}-Werte im Serum. Einige weisen leichte megaloblastäre Anämien, Glossitis und neurologische Symptome auf.

Folsäuremangel

Ätiologie und Pathogenese.

Nutritiver Mangel: Häufigste Ursache des Folsäuredefizits, begünstigt durch die geringe Speicherkapazität des Körpers für Folsäure. Folsäurequellen sind Blattgemüse (daher der Name), Fleisch, Milchprodukte, Zerealien und Mehl. Durch Kochen verlieren die Speisen 50–90% ihres Folsäuregehaltes. Hunger, Anorexie, Unterernährung und Fehlernährung (Wohnsitzlose, Heiminsassen, Alkoholiker) können innerhalb weniger Monate zur signifikanten Verarmung der Gewebe an Folsäure führen.

Alkoholismus: Der Folsäuremangel ist hier ein Summationseffekt folgender Faktoren: Fehlernährung, verminderte Speicherkapazität der Leber und ungenügende Ausscheidung in die Galle, dadurch Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs, Störung der Resorption sowie gesteigerte Ausscheidung in den Harn. Im Serum herabgesetzte Folsäurekonzentration, auch bei noch normalem Depot. Alkoholmissbrauch führt auch ohne Folsäuremangel zur Makrozytose (oft ohne Anämie), die auf einer toxischen Knochenmarkschädigung beruht und sich erst nach längerer Alkoholkarenz zurückbildet.

Störungen der Folsäureresorption: Folsäure wird im oberen Dünndarm resorbiert, nachdem die Polyglutamatseitenkette durch das Enzym Folatkonjugase abgespalten wurde. Läsionen dieses Darmabschnittes disponieren deshalb zum Folsäuremangel:
- **Subtotale Gastrektomie:** Resorptionsstörung durch stärkere Alkalisierung des Dünndarms und Schädigung der Zotten, in deren Bürstensaum die Folatkonjugase lokalisiert ist.
- **Einheimische Sprue:** Verminderte Resorption durch die mit Malabsorption verbundene Zottenläsion im Dünndarm. Wahrscheinlich ist die Dekonjugation der Folsäure gestört.
- **Weitere Dünndarmerkrankungen:** Morbus Crohn, Morbus Whipple, große Teilresektionen, Sklerodermie, Amyloidose, Lymphome.

Erhöhter Folsäurebedarf: In der Schwangerschaft, bei hämolytischer Anämie, Psoriasis und exfoliativer Dermatitis (Folsäureverluste durch Abschilferung der Haut) und bei Dialysepatienten (Folsäure geht ins Dialysat über).

Klinik. Die klinischen und hämatologischen Manifestationen gleichen denen des Vitamin-B_{12}-Mangels (s. oben). Es kommt zur Glossitis, zu intestinalen Epithelveränderungen, aber nicht zur histaminrefraktären Anazidität. Ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal ist das Ausbleiben neurologischer Komplikationen. Der Folatspiegel im Serum ist schon wenige Tage nach folatarmer Kost herabgesetzt und beweist noch keinen Folatmangel im Gewebe. Zuverlässiger ist die Folatkonzentration in den Erythrozyten.

Diagnostik. Megaloblastose, erniedrigte Folatkonzentration im Serum und in den Erythrozyten, Erfassung der Entstehungsbedingungen für einen Folatmangel, Ausschluss eines Mangels an Vitamin B_{12}, Ansprechen auf Folsäuretherapie.

Therapie. Orale Gaben von 1–5 mg täglich. Auch die intramuskuläre Injektion (Amp. zu 5 mg) kann angewendet werden. Vor

Therapiebeginn Vitamin-B_{12}-Mangel ausschließen, da die Folsäuregabe bei B_{12}-Mangel zu neurologischen Komplikationen führen kann.

Genetische Defekte des Folsäure- und Vitamin-B_{12}-Stoffwechsels

Sie manifestieren sich als megaloblastäre Anämien schon im frühen Kindesalter und können bei rechtzeitiger Diagnose in vielen Fällen erfolgreich behandelt werden. Zu unterscheiden sind die folgenden Krankheitsbilder.

Folsäure-Stoffwechselstörungen

Kongenitale Folatmalabsorption: Schwere Megaloblastenanämie mit zerebralen Anfällen und mentaler Retardierung durch einen noch ungeklärten Defekt der Folatresorption. Parenterale oder hochdosierte orale Folsäureapplikation gleicht die Störung aus.

Dihydrofolatreduktase-Mangel: Die megaloblastäre Anämie reagiert nur auf parenterale Zufuhr von Folinsäure, die das Folat bereits in reduzierter Form enthält.

Methyl-FH4: Homozystein-Methyltransferase-Mangel: Therapierefraktäre Störung der Demethylierung von Methyl-FH4.

Vitamin-B_{12}-Stoffwechselstörungen

Zu unterscheiden sind Defekte der Resorption, des Transportes und der intrazellulären Transformation des Vitamin B_{12}.

Selektive Vitamin-B_{12}-Malabsorption: Ungeklärter Resorptionsdefekt in der Dünndarmmukosa bei normaler Bildung des Intrinsicfaktors. Zusätzlich besteht eine Proteinurie. Korrektur der megaloblastären Anämie durch parenterale Gaben von Vitamin B_{12}.

Kongenitaler Mangel an Intrinsicfaktor: Säuresekretion und Schleimhauthistologie sind dabei normal. Demnach besteht ein isolierter Defekt der Intrinsicfaktor-Synthese. Gutes Ansprechen auf parenteral zugeführtes Vitamin B_{12}.

Transcobalamin-II-Mangel: Fehlen des spezifischen Transportproteins für Vitamin B_{12}, das die Einschleusung in die Zellen besorgt. Unspezifische Proteine, die im Plasma auch Vitamin B_{12} binden, haben diese Fähigkeit nicht. Es resultiert eine schwere megaloblastäre Anämie mit annähernd normalem Serumspiegel des Vitamin B_{12}, aber pathologischem Schilling-Test. Diagnose durch Bestimmung des Transcobalamins im Serum. Erfolgreiche Behandlung mit hohen parenteralen Vitamin-B_{12}-Dosen (2 × wöchentlich 1000 μg).

Kongenitale Defekte des intrazellulären Vitamin-B_{12}-Stoffwechsels: Bekannt sind 7 verschiedene Enzymdefekte, die zur Störung der Transformation des in die Zelle aufgenommenen Transcobalamin-II-Vitamin-B_{12}-Komplexes führen. Die meisten Patienten erkranken im Kindesalter, einige erst als Jugendliche oder später. Im Vordergrund stehen Lethargie, Antriebsschwäche und neurologische Symptome. Megaloblastäre Anämien kommen nur bei einigen Defekten vor. Im Harn werden Homozystin, Methylmalonsäure oder beide Aminosäuren in abnormen Mengen ausgeschieden. Die Patienten sprechen sehr gut auf hohe Dosen von Vitamin B_{12} an.

Störungen der DNA-Synthese ohne Vitaminmangel

Megaloblastäre Blutbildveränderungen, die nicht auf Vitamin B_{12} und Folsäure reagieren, kommen bei der dyserythropoetischen Anämie vom Typ I (s. oben) vor und bei neoplastischen Stammzellenkrankheiten wie Myelodysplasie (▶ Kap. 7.4.4) und Erythroleukämie (▶ Kap. 7.4.5).

7.2.6 Eisenmangelanämie

Vorkommen und Häufigkeit. Nach den Daten der Weltgesundheitsorganisation sind 30% der Erdbevölkerung von einer hauptsächlich durch Eisenmangel bedingten Anämie betroffen. In den USA ergab die National Health and Nutrition Examination Study (1976–1980), dass ungefähr 5% der erwachsenen Männer und 14% der Frauen eine Hyposiderinämie hatten. Eine Anämie bestand bei etwa 3% der Männer und 4–6% der Frauen. Einer finnischen Studie an 114 sozial privilegierten Nullipara ist zu entnehmen, dass 24% der Mädchen kein Speichereisen mehr hatten, und weitere 43% nur suboptimale Eisenreserven. Es ist demnach in der Praxis mit einer großen Häufigkeit des latenten und manifesten Eisenmangels zu rechnen.

Ätiologie.
Nutritiver Eisenmangel: Die Nahrung in zivilisierten Ländern enthält pro 1000 Kalorien durchschnittlich 6–7 mg Eisen. Davon werden 5–10% resorbiert. Das Hämeisen im Fleisch hat eine Resorptionsrate von 37%. Eisenarm ist eine überwiegend aus Milch, Milchprodukten, Gemüsen (außer Leguminosen) und Früchten bestehende Nahrung. Manche Gemüse (Spinat) enthalten zwar Eisen, daneben aber Chelatbildner, die seine Resorption verhindern. Der Tagesbedarf an resorbiertem Eisen beträgt für Männer 1 mg, für Frauen in der Postmenopause 1 mg, für menstruierende Frauen 1,4 mg, in der Schwangerschaft 6 mg, für Kinder 10–15 mg und in der Pubertät 18 mg. Bei eisenarmer Ernährung sind folglich vor allem Kinder, Jugendliche, Schwangere und menstruierende Frauen gefährdet, in ein Eisendefizit zu geraten.

Störungen der Eisenresorption: Das Nahrungseisen wird im Magen durch Salzsäure und Pepsin aus seinen Komplexen mit Proteinen freigesetzt und im oberen Duodenum resorbiert (▶ unten). Resorptionsstörungen resultieren bei Anazidität (chronische Gastritis, Antazidamissbrauch), besonders in Kombination mit einer Passagebeschleunigung (Zustand nach subtotaler Magenresektion) und bei Läsionen des Dünndarmepithels (einheimische Sprue).

Blutverluste: Menstruation, Myomblutungen, Hiatushernie (Blutungen aus Erosionen und Ulzera), erosive Gastritis (Alkohol, Azetylsalizylsäure, Antirheumatika), peptische Magen- und Duodenalulzera, Magen- und Darmkarzinome, Polypen, intestinaler Wurmbefall, Hämorrhoiden, chronisches Nasenbluten, Hämaturie, Blutverluste durch Verletzungen und Operationen ohne anschließende Eisensubstitution, gehäufte Blutspenden, Autodesanguination.

Chronische intravasale Hämolyse: Ursachen sind traumatische Hämolyse nach Herzklappenersatz, Marschhämoglobinurie, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, Morbus Wilson. Die Eisenverluste entstehen durch die sekundäre Hämoglobinurie und Hämosiderinurie (Abstoßung eisenbeladener Tubuluszellen, die aus rückresorbiertem Hämoglobin das Pigment Hämosiderin gebildet haben).

Pathophysiologie.

Eisenkompartimente: Der Eisenbestand des Körpers beträgt bei einem erwachsenen Mann von 70 kg knapp 4 g und verteilt sich auf folgende Komponenten:

- **2500 mg Hämoglobineisen.**
- **300 mg Gewebeeisen:** Bestandteil des Myoglobins, der Zytochrome und anderer Enzyme.
- **1000 mg Speichereisen:** Eisenvorrat (Ferritin, Hämosiderin), hauptsächlich abgelagert in Erythroblasten, Hepatozyten und Darmepithelien.
- **4 mg Transporteisen:** Dieses kleinste Kompartiment hat die höchste Turnoverrate (10 × täglich). Die Hauptmenge des Plasmaeisens ist an Transferrin gebunden (2 Fe^{+++} pro Molekül), nur ein sehr geringer Anteil zirkuliert als Ferritin. Die totale Eisenbindungskapazität des Plasmas von 250–450 µg ist ein indirektes Maß für die Transferrinkonzentration. Bei normalem Plasmaeisenspiegel (100 µg/dl) ergibt sich eine mittlere Transferrinsättigung von 33%.

Eisenstoffwechsel: Das Nahrungseisen wird im ersten Segment des Duodenums resorbiert. Durch die Magensalzsäure liegt es überwiegend in dreiwertiger Form vor. Der Aufnahme in die Epithelzellen geht die Reduktion zu zweiwertigem Eisen voraus, katalysiert durch eine Ferrireduktase im Bürstensaum. Der Transport in die Enterozyten erfolgt durch den divalenten Metalltransporter (DMT1), der in der Zellmembran lokalisiert ist. Hämeisen wird leichter aufgenommen und erst nach Resorption des Metallporphyrins in den Epithelzellen freigesetzt. Der größte Teil des in die Enterozyten gelangten Eisens wird intrazellulär in Form von Ferritin gespeichert. Das eisenbindende Apoferritin hat ein MG von 440.000 und kann pro Molekül 4500 Eisenatome aufnehmen. Nicht verwertetes Speichereisen wird mit Abschilferung der Epithelien in den Darm ausgeschieden.

> **Bei Eisenüberladung kann Hämosiderin entstehen, ein unlösliches Aggregat aus Eisenmizellen und partiell abgebautem Ferritin.**

Eine Fraktion des aufgenommenen Eisens wird durch das Membranprotein Ferroportin aus den Enterozyten ausgeschleust. Zuvor erfolgt die Umwandlung in Ferrieisen (Fe^{+++}) durch die Oxidase Hephaestin. Beim Übertritt ins Blut wird Ferrieisen an sein Transportprotein Transferrin gebunden, das eine hohe Eisenbindungskapazität besitzt. Zur Eisenaufnahme verfügen die meisten Körperzellen über spezifische Transferrinrezeptoren (TFR). Sie binden Transferrin, worauf der Komplex in kleinen Vesikeln internalisiert wird. Aus den Endosomen gelangt das Eisen dann durch Metalltransporter (DMT1) ins Zellinnere, während die Rezeptoren an die Zelloberfläche zurückkehren. Die Leberzellen nehmen auch Eisen auf, das nicht an Transferrin gebunden ist.

Den **größten Eisenbedarf** haben die **Erythroblasten im Knochenmark**, da sie Hämoglobin bilden. Er beträgt 25 mg pro Tag gegenüber der täglichen enteralen Eisenresorption von 1–2 mg. Das benötigte Eisen stammt weitgehend aus dem Abbau alter Erythrozyten durch die Makrophagen, die es per DMT1 auf Transferrin übertragen und die Hauptquelle des Plasmaeisens sind. Der Eisenstoffwechsel ist also zu einem erheblichen Teil ein **geschlossener Kreislauf zwischen Erythroblasten und Makrophagen.**

Bei **Eisenmangel** und gesteigerter Erythropoese ist die **Eisenresorption erhöht**, bei **Eisenüberschuss** und herabgesetzter Erythropoese erniedrigt. Dieses Phänomen hat mit der kürzlichen Entdeckung des Hormons Hepcidin eine Erklärung gefunden. Hepcidin, ein Polypeptid aus 25 Aminosäuren, wird von den Hepatozyten gebildet. Es ist ein **Akute-Phase-Protein** mit antimikrobiellen Eigenschaften, das sich als Regulator der intestinalen Eisenresorption und des Eisenrecyclings der Makrophagen erwiesen hat. Hepcidin reduziert die Aktivität des Ferroportin indem es sich mit ihm verbindet. Es resultiert eine Drosselung der intestinalen Eisenresorption und des Eisenexports aus Makrophagen und Leberzellen. Bei Eisenmangel drosseln die Hepatozyten die Hepcidinsekretion, so dass vermehrt Eisen aus dem Darm resorbiert wird. Bei Sättigung mit Eisen nimmt die Hepcidinbildung der Hepatozyten zu, was eine entsprechende Verminderung der Eisenresorption aus dem Darm und den Makrophagen zur Folge hat.

Hepcidin wird auch bei chronischen Infektionen vermehrt gebildet und lässt den Eisenspiegel im Plasma sinken. Bei Hämochromatosen ist seine Produktion herabgesetzt, so dass die intestinale Eisenresorption trotz der Eisenüberlastung des Organismus ungebremst bleibt.

Stadien des Eisenmangels: Bei permanent negativer Eisenbilanz folgen nacheinander:

- **Prälatenter Eisenmangel:** Verbrauch des Speichereisens ohne Absinken des Serumeisenspiegels. Zunahme der intestinalen Eisenresorptionsrate. Absinken des Serumferritins (<15 µg/l).
- **Latenter Eisenmangel:** Erschöpfung der Eisenspeicher. Hb an der unteren Normgrenze. MCV noch normal. Im Ausstrich die ersten Mikrozyten. Serumeisen und Transferrinsättigung erniedrigt. Herabsetzung der Zytochromoxidase-Aktivität im Gewebe.

- **Eisenmangelanämie:** Mikrozytäre Anämie. MCV und MCH erniedrigt. Hypochromasie (Absinken der MCHC) erst bei hochgradigem Eisendefizit. Totale Eisenbindungskapazität erhöht, Transferrinsättigung erniedrigt. Im Gewebe Verminderung der eisenhaltigen Enzyme. In der Spätphase epitheliale Manifestationen (Mundwinkelrhagaden).

Klinik. Müdigkeit allgemeine Schwäche, Kurzatmigkeit und Herzklopfen bei Belastung. Blässe der Haut und der sichtbaren Schleimhäute, Mundwinkelrhagaden, Schleimhautmembranen im Ösophagus (Plummer-Vinson-Syndrom), Nagelveränderungen (Aufsplitterung des Nagelrandes, Längsrillen, Hohlnägel), Haartrockenheit, Infektanfälligkeit. Zum Zeitpunkt der ersten Beschwerden ist die Anämie oft schon erstaunlich weit fortgeschritten.

Diagnostik. Die Diagnose ergibt sich aus Blutbild, Serumeisen und Ferritinspiegel und dem Fehlen von Speichereisen im Knochenmarkpunktat.

Blutbild: Mikrozytäre Anämie: Hb <13 g/dl, bei Frauen <12 g/dl, MCH <28,0 pg, MCV <80 fl, MCHC normal oder <31,5 g/dl. Im Ausstrich anfangs Anisozytose, später Mikrozyten und Targetzellen. Retikulozytenzahl für den Grad der Anämie zu niedrig. Weißes Blutbild und Thrombozyten normal.

Serumeisenwerte: Serumeisen erniedrigt, meistens <30 µg/dl. Eine kurzfristig begonnene Eisenmedikation muss 2–3 Tage vor der Bestimmung abgesetzt werden, weil der kleine Pool des Transporteisens vorübergehend schnell aufgefüllt werden kann. Freie Eisenbindungskapazität erhöht, Transferrinsättigung <15%. Oft ist die totale Eisenbindungskapazität durch einen Anstieg der Transferrinkonzentration erhöht. Ferritinspiegel <10 µg/l.

Knochenmarkpunktat: Zellgehalt variabel, reife Erythroblasten mit teilweise basophilem Plasma. Keine oder geringe Eisenspeicherung im Knochenmark, ein Beweis für den Verbrauch des Speichereisens (Abb. 7.23).

Differenzialdiagnosen. Abzugrenzen sind vor allem folgende mikrozytäre Anämien:

- **Thalassämie:** Ausgeprägte Mikrozytose bei oft normalen Erythrozytenzahlen und Normalwerten für Eisen und Ferritin im Serum (▶ Kap. 7.2.7).
- **Anämie bei chronischen Krankheiten:** Häufiger normozytär als mikrozytär. Serumeisen stets herabgesetzt und auch nach Behandlung oft niedrig bleibend. Infolge reduzierter totaler Eisenbindungskapazität weniger starkes Absinken der Transferrinsättigung. Serumferritin bei Entzündungen und Tumoren erhöht. Eisengranula in Erythroblasten und Makrophagen des Knochenmarks ausreichend vorhanden.

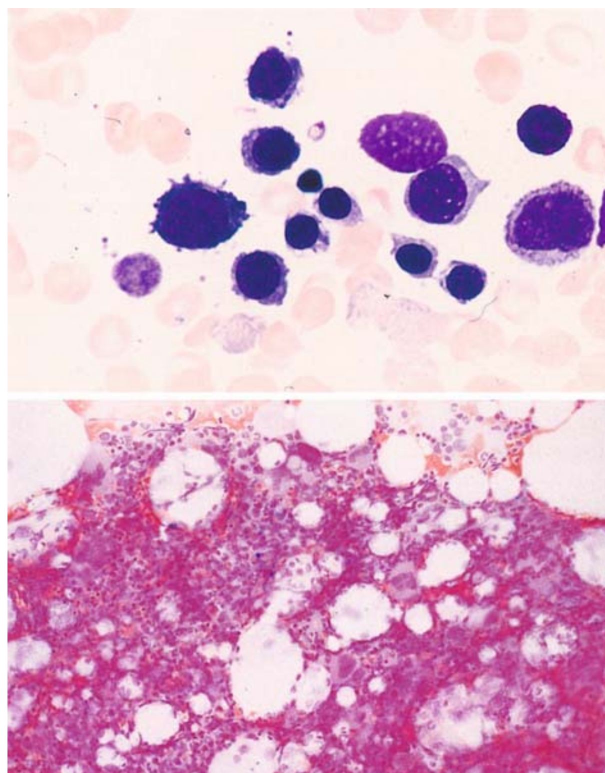


Abb. 7.23. Eisenmangelanämie. **a** Im Knochenmark sind die reifen Erythroblasten noch relativ basophil, **b** Im Knochenmark keine positive Eisenfärbung mit Berliner Blau (aus Löffler et al. Atlas der klinischen Hämatologie. 6. Aufl., Springer, Berlin 2004)

Therapie.

Orale Eisensubstitution: Wirksame Eisensalze sind Ferrosulfat, Ferroglukonat, Ferrofumarat, Ferrosuccinat und andere. Dosiert wird nach dem Gehalt an elementarem Eisen. Tagesmenge je nach Schweregrad des Eisenmangels 100–200 mg, verteilt auf 2–3 Einzeldosen vor oder zwischen den Mahlzeiten (um eine Bindung an Linganden in der Nahrung zu vermeiden). Nebenwirkungen (dosisabhängig): Völlegefühl, Sodbrennen, Übelkeit, Obstipation, auch Durchfälle. Abhilfe durch Dosisreduzierung oder Präparatwechsel (anderes Anion). Nach Rückbildung der Anämie nimmt die Eisenresorptionsrate stark ab. Die anzuschließende Auffüllung des Speichereisens erfordert deshalb eine Fortsetzung der Eisenmedikation über 3–6 Monate.

Parenterale Eisensubstitution: Nur in Ausnahmefällen indiziert, da sie nicht schneller als oral zugeführtes Eisen wirkt und zu stärkeren Unverträglichkeitsreaktionen führen kann. Anwendung bei gestörter Eisenresorption (Sprue), absoluter Intoleranz gegen orale Eisengaben und parenteraler Ernährung. Applikation intramuskulär oder intravenös (50–100 mg täglich, Gesamtdosis 1000 mg oder höher). Das injizierte Eisen wird ausschließlich von Makrophagen aufgenommen, die es dann auf Plasmatrans-

ferrin übertragen. Komplikationen: Bei i.m. Injektion lokale Hautreizung und Pigmentierung (ca. 25% der Dosis bleiben an der Applikationsstelle liegen). Bei intravenöser Verabreichung in 13% der Fälle Kopfschmerzen, Fieber, Urtikaria und Arthralgien.

! Bei parenteraler Eisensubstitution bekommen 0,6% der Patienten einen lebensgefährlichen anaphylaktischen Schock.

7.2.7 Thalassämien

Definition. Hereditäre Anämien mit einem quantitativen Defekt der Hämoglobinbildung, bei dem die Synthese von einer oder mehreren der 4 Globinketten vermindert oder aufgehoben ist und die überschüssigen Ketten zellschädigend wirken.

Vorkommen und Häufigkeit. Das Verbreitungsgebiet der Thalassämie (»Mittelmeerkrankheit«) erstreckt sich von den Mittelmeerländern über den Mittleren Osten und Indien bis nach Südostasien. Es schließt ferner die südlichen Zonen Russlands und Chinas sowie weite Teile Afrikas ein. Durch Einwanderer, Gastarbeiter und Flüchtlinge aus diesen Gebieten ist die Thalassämie auch nach Mitteleuropa und Nordamerika vorgedrungen. Sie kommt aber in allen Regionen und bei allen Rassen sporadisch vor. Die α-Thalassämie ist in Griechenland und Südostasien, die β-Thalassämie in Italien und Griechenland am häufigsten. Genträger der β-Thalassämie sind in Sardinien 11–34%, im Po-Delta 20%, auf Sizilien 10% und in Griechenland 5–15% der Bevölkerung. In Nordamerika ist das Gen der α-Thalassämie bei 6% der schwarzen Einwohner anzutreffen, aber relativ selten von klinischer Bedeutung.

Genetische Basis und Klassifizierung.
Zusammensetzung der normalen Hämoglobine: Die Globinkomponente der Hämoglobine besteht aus 4 Polypeptidketten, von denen im einzelnen Molekül jeweils zwei identisch sind. Es gibt 4 verschiedene Ketten (α, β, γ, δ) und 3 normale Typen des Hämoglobins (A, A_2, F). Mit A wird der Erwachsenentyp (adult), mit F der Fetaltyp bezeichnet. Die Hämoglobinkonstellationen der normalen Erythrozyten zeigt Tab. 7.5.

Tabelle 7.6. Synthese der α-Ketten bei der α-Thalassämie

Klinischer Phänotyp	Genotyp
Asymptomatischer Carrier	α-/αα
α-Thalassämia minor	--/αα oder α-/α-
Hämoglobin-H-Krankheit	--/-α
Hydrops fetalis (Hb Bart)	--/--

Das Gen für die α-Kette befindet sich auf dem Chromosom 16, und zwar in 2 Kopien (Genotyp αα/αα). Die Gene für die übrigen Ketten (β-Genkomplex) liegen nebeneinander auf dem Chromosom 11 in der Reihenfolge je ein Gen für die beiden γ-Ketten ($^{A}\gamma$ und $^{H}\gamma$), ein Gen für δ-Kette (Genotyp δ/δ) und ein Gen für die β-Kette (Genotyp β/β).

α-Thalassämie: Bei dieser Form ist die Synthese der α-Ketten reduziert, in den meisten Fällen durch eine Deletion von α-Kettengenen. Je mehr α-Gene im Genotyp fehlen, desto ausgeprägter ist der Mangel an α-Ketten und der Überschuss an β- und γ-Ketten (Tab. 7.6).

Anstelle einer Deletion kann auch ein mutationsbedingter Defekt zum Ausfall der Genfunktion führen. Der Hydrops fetalis ist mit dem Leben nicht vereinbar. Es kommt zur Frühgeburt zwischen der 28. und 40. Woche. Lebendgeborene sterben einige Stunden nach der Geburt.

β-Thalassämie: Der genetische Defekt betrifft die Bildung der β-Ketten des Hämoglobins. Da das Gen der β-Kette auf jedem Chromosom 11 nur einmal vorhanden ist, wird sein Ausfall häufiger klinisch manifest als der eines α-Kettengens. Die meisten β-Thalassämie-Syndrome werden nicht durch Deletion der β-Kettengene verursacht, sondern durch Störungen auf dem Weg vom Gen zum Genprodukt (Transkription, Prozessierung und Translation der mRNA), die durch nahezu 100 verschiedene Mutationen entstehen können. Sie führen dazu, dass entweder eine qualitativ normale β-Kette in reduzierter Menge oder überhaupt keine β-Kette synthetisiert wird. Individuen mit nur einem β-Thalassämie-Gen sind klinisch gesund, bilden aber vermehrt Hb A2 In allen Fällen von manifester β-Thalassämie ist die Funktion beider β-Kettengene gestört. Wegen der Vielzahl möglicher Mutationen sind die meisten Patienten jedoch keine homozygoten, sondern doppelt heterozygote Merkmalsträger. Produzieren beide erkrankten Gene keine β-Ketten, liegt eine β^{o}-Thalassämie (β^{o}/β^{o}) vor. Ist die Bildung von β-Ketten nur reduziert, spricht

Tabelle 7.5. Hämoglobinkonstellationen der normalen Erythrozyten

Alter	Hämoglobintyp	Polypeptidketten	Anteil in %
Neugeborene	Hb A Hb A2 Hb F	(αα/ββ) (αα/δδ) (αα/γγ)	10–40 0,5–1,5 60–90
Erwachsene	Hb A Hb A2 Hb F	(αα/ββ) (αα/δδ) (αα/γγ)	97 2,54 0–0,5

man von β^+-Thalassämie. Bei dieser Form können beide β-Kettengene residuale Aktivität besitzen (β^+/β^+), oder es ist nur eines von ihnen partiell aktiv (β^+/β^o). Die von Patienten mit β^+-Thalassämie synthetisierte Menge an β-Ketten variiert zwischen 10 und 30% der Norm, liegt aber innerhalb der erkrankten Familien auf einem annähernd konstanten Niveau. Je weniger β-Ketten gebildet werden, desto größer ist der Überschuss an zellschädigenden α-Ketten. Nach dem klinischen Schweregrad werden die β-Thalassämien in folgende Formen eingeteilt:

- **β-Thalassämia minima:** Klinisch symptomlose minimale Veränderungen der Erythrozyten.
- **β-Thalassämia minor:** Leichte mikrozytäre Anämie mit erhöhter Erythrozytenzahl. Ausnahmsweise leichter Ikterus, Splenomegalie und Ulzera an den Unterschenkeln.
- **β-Thalassämia intermedia:** Deutliche mikrozytäre Anämie, die keine Transfusionen erfordert und Wachstum und Entwicklung nicht stört. Lebenserwartung in der Regel nicht eingeschränkt. Vorzeitiger Tod am ehesten durch myokardiale Hämosiderose.
- **β-Thalassämia major (Cooley-Anämie):** Schwerste mikrozytäre Anämie, die Erythrozytentransfusionen erfordert. Hb A fehlt, Hb A_2 und Hb F sind vermehrt. Es kommt zu Wachstums- und Entwicklungsstörungen, Skelettveränderungen und sekundärer Hämosiderose. Die Lebenserwartung ist deutlich herabgesetzt.

δβ-Thalassämie: Durch Deletion sind die benachbarten Gene für die β- und die δ-Kette ausgeschaltet. Vom betroffenen Chromosom wird daher weder Hb A noch Hb A_2 synthetisiert, während letzteres bei der β-Thalassämie vorhanden ist. Homozygote produzieren ausschließlich Hb F und weisen klinisch den Phänotyp einer Thalassämia intermedia auf, Heterozygote den einer Thalassämia minor mit wenig reduziertem Hb A_2 und 5–20% Hb F, das heterogen auf die Erythrozyten verteilt ist.

Hereditäre Persistenz von fetalem Hämoglobin (HPFH): Genotypisch handelt es sich um verschiedene Formen (mit oder ohne Deletion) der δβ-Thalassämie mit der Besonderheit, dass der Ausfall der β- und δ-Ketten durch eine persistierende Produktion von γ-Ketten und damit von Hb F kompensiert wird. Wahrscheinlich sind bei einigen dieser Varianten auf dem Chromosom 11 hinter dem δ-Kettengen regulatorische DNA-Sequenzen eliminiert, die das postnatale Umschwenken von der γ-Ketten- zur β-Kettenproduktion steuern. In anderen Fällen könnten durch Transposition Enhancer-Sequenzen in die Nähe der γ-Kettengene gelangt sein. Wegen der uneingeschränkten Bildung von Hb F durch die betroffenen Chromosomen bleiben klinische Konsequenzen weitgehend aus. Homozygote haben zu 100% Hb F, und zwar in erhöhter Konzentration (14,8–18,2 g/dl), da die gesteigerte O_2-Affinität des Hb F eine Erythrozytose induziert. Die Erythrozyten zeigen nur geringe Anomalien (leichte Mikrozytose, Anisozytose, Targetzellen). Die Heterozygoten sind klinisch gesund. Das Gesamthämoglobin ist normal, bei vermindertem Anteil des Hb A_2 und erhöhtem des Hb F (10–36%), das sich anders als bei der δβ-Thalassämie auf alle Erythrozyten verteilt.

Seltene Thalassämieformen:

- **γδβ-Thalassämie:** Deletion oder Inaktivierung des ganzen β-Genkomplexes auf dem abnormen Chromosom. Die Heterozygoten haben eine schwere neonatale hämolytische Anämie, die allmählich in eine Thalassämia minor übergeht. Homozygote werden nicht beobachtet. Wahrscheinlich sterben sie schon als Feten ab.
- **δ-Thalassämie:** Isolierter Ausfall des δ-Kettengens, klinisch bedeutungslos. Bei Homozygoten fehlt Hb A_2, bei Heterozygoten ist es vermindert.
- **Hb-Lepore-Syndrome:** Anstelle von β- und δ-Kettengenen haben die abnormen Chromosomen hybride Gene aus Anteilen des β- und des δ-Kettengens. Solche δβ-Fusionsgene entstehen beim Crossingover gegeneinander verschobener Chromosomen. Sie produzieren in reduzierter Gesamtmenge hybride δβ-Ketten und entsprechend abnorme Hämoglobine vom Typ Lepore. Heterozygote weisen klinisch eine Thalassämia minor, Homozygote eine Thalassämia major auf.
- **Hb Kenya:** Ein Fusionsgen entsteht hier aus $^{A}\gamma$- und β-Sequenzen. Es synthetisiert in reduzierten Mengen hybride $^{A}\gamma\beta$-Ketten, die mit normalen α-Ketten zum Hb Kenya zusammengefügt werden. Außerdem persistiert die Bildung von Hb F. Das vom abnormen Chromosom produzierte Hb F enthält ausschließlich $^{G}\gamma$-Ketten. Heterozygote sind klinisch gesund. Sie haben 7–23% Hb Kenya, 4,7–9,8% Hb F und nur 1,1–2,3% Hb A_2. Homozygote wurden nicht beobachtet.

Pathogenese.

α-Thalassämie: Der Mangel an α-Ketten bei den schweren und mittelschweren Formen reduziert die Bildung aller Hämoglobine (Hb A, Hb A_2, Hb F). Darum ist die Erythropoese im Gegensatz zur β-Thalassämie schon in der Fetalzeit gestört. Beim Feten fallen γ-Ketten, beim Erwachsenen β-Ketten im Überschuss an. In den Erythroblasten formieren sich daraus Tetramere, beim Fetus γ^4 (Hb Bart), beim Erwachsenen β^4 (Hb H). Diese abnormen Hämoglobine sind löslich und schädigen die Erythroblasten nur wenig. Sie stimulieren jedoch die Erythropoese, weil ihre erhöhte O_2-Affinität zur Gewebehypoxie und zur reaktiven Steigerung der Erythropoetinsekretion führt. Die Folge ist – wie bei der β-Thalassämie – eine Hyperplasie des roten Knochenmarks. Homozygote, denen alle 4 α-Kettengene fehlen, sterben kurz nach der oft vorzeitigen Geburt. Bei den partiellen Gendefekten kommt es, dem Grad des α-Kettenmangels entsprechend, zu einer mehr oder weniger ausgeprägten mikrozytären Anämie, die auch eine hämolytische Komponente hat, da in den zirkulierenden Erythrozyten vermehrt Heinz-Körper entstehen.

β-Thalassämie: Die Erkrankung manifestiert sich erst mit der Zunahme der β-Kettenproduktion nach der Geburt. Bei den mittelschweren und schweren Formen tragen zur Anämie 3 pathogenetische Komponenten bei:

- **Synthesedefekt für Hb A:** Er lässt das Gesamthämoglobin trotz kompensatorisch gesteigerter Produktion von Hb A_2 und Hb F erheblich absinken.
- **Ineffektive Erythropoese:** Die überschüssigen α-Ketten präzipitieren an der inneren Oberfläche der Zellmembran zu Heinz-Körpern und führen dadurch zu einer abnormen Permeabilität und Rigidität der Membran. Die so geschädigten Erythroblasten werden zum größeren Teil von den Makrophagen des Knochenmarks phagozytiert.
- **Hämolyse der zirkulierenden Erythrozyten:** Die Membranschädigung durch α-Ketten reduziert die Verformbarkeit der Erythrozyten. Sie werden deshalb in der Milz zurückgehalten und vorzeitig phagozytiert. Mit zunehmender Milzgröße wird die Hämolyse noch durch einen Hypersplenie-Effekt gesteigert.

Die anämiebedingte Gewebehypoxie induziert eine permanente Erythropoesesteigerung mit Expansion des blutbildenden Knochenmarks auf Kosten des Fettmarks. Damit gekoppelt ist eine Dauerstimulation der intestinalen Eisenresorption, die schließlich zur Hämosiderose führen kann.

Klinik.

α-Thalassämie-Syndrome

Hämoglobin-H-Krankheit: Das klinische Bild entspricht meistens einer α-Thalassämia intermedia: Gesamt-Hb 7–10 g/dl, Hauptkomponente Hb A, bei Neugeborenen Hb F und 20–40% Hb Bart, später statt dessen 5–40% Hb H. Retikulozyten auf 5–10% erhöht. Mikrozytose, Aniso- und Poikilozytose, Hypochromasie, Targetzellen, Heinz-Körper (vermehrt nach Splenektomie). Präzipitation des Hb H in den Erythrozyten nach Inkubation mit Brilliantkresylblau. Die Neugeborenen erscheinen gesund. Innerhalb eines Jahres entwickeln sich Anämie, Ikterus und Hepatosplenomegalie. Etwa ein Drittel der Patienten bekommt Skelettveränderungen durch das expandierende Knochenmark. Wachstum und Entwicklung sind nicht gestört, doch kann es zu geistiger Retardierung kommen.

α-Thalassämia minor: Manifestiert sich als sehr leichte, keine Beschwerden verursachende mikrozytäre Anämie mit einem Gesamt-Hb, das noch im unteren Normbereich liegen kann. Die Entdeckung erfolgt meistens zufällig aufgrund der herabgesetzten Werte des MCH (22 pg) und MCV (72 fl). Auch die MCHC ist leicht erniedrigt (31 g/dl). Im Blutausstrich abnorme Mikrozytose, mäßige Aniso- und Poikilozytose. Neugeborene haben meistens etwas Hb Bart, das später nicht durch Hb H ersetzt wird. Einzelne Erythrozyten können aber nach Inkubation mit Brilliantkresylblau Hb-H-Einschlüsse aufweisen. Im Gegensatz zur β-Thalassämia minor sind Hb A_2 und Hb F nicht erhöht.

β-Thalassämie-Syndrome

β-Thalassämia major (Cooley-Anämie): Schwerste Form mit minimaler oder fehlender β-Kettenbildung und permanentem Transfusionsbedarf. Erkrankungsbeginn erst 6 Wochen nach der Geburt, bei der die Kinder noch gesund erscheinen. Innerhalb des ersten Lebensjahres Hb-Abfall auf 3–5 g/dl, wenn keine Erythrozytensubstitution erfolgt. Hb A fehlt oder ist nur in geringer Konzentration vorhanden; auf Hb F entfallen 70–98%, auf Hb A^2 0,6–8,7%. MCH <22 pg, MCV 48–72 fl, MCHC 23–32 g/dl. Im Blutausstrich Mikrozyten, Anisopoikilozytose, Targetzellen und kernhaltige Erythrozyten (Abb. 7.24). Retikulozyten auf 5–15% erhöht. Als Hämolysezeichen Ikterus und Splenomegalie. Lebervergrößerung initial durch extramedulläre Blutbildung, später durch Zirrhose infolge Eisenspeicherung. Kompensatorische Hyperproliferation des erythropoetischen Knochenmarks mit sekundären Skelettveränderungen (Verdickung und Bürstenzeichnung der Schädelkalotte, mongoloides Aussehen durch Vorwölbung der Maxillae und Jochbeine, Trabekulierung der langen Röhrenknochen und Phalangen). Störungen des Wachstums und der sexuellen Entwicklung sowie endokrine Störungen als Folge der durch Transfusionen verstärkten Eisenablagerung im Organismus. Hämosiderose des Myokards. Unbehandelt sterben die Kinder durchschnittlich nach 5 Jahren. Unter optimaler Therapie können sie das Erwachsenenalter erreichen. Häufigste Todesursache ist eine refraktäre Herzinsuffizienz.

β-Thalassämia intermedia: Mittelschwere Form mit Hb-Konzentrationen zwischen 6 und 9 g/dl und ausgeprägter Mikrozytose. Das Hb A2 ist auf 5,4–10%, das Hb F auf 30–73% erhöht. Als Unterscheidungsmerkmal gegenüber der Thalassämia major gilt die Unabhängigkeit von Erythrozytentransfusionen. Der kleinere Überschuss an α-Ketten schädigt Erythroblasten und Erythrozyten weniger. Die Eisenresorption ist zwar gesteigert, doch fehlt die zusätzliche Eisenbelastung durch Transfusionen. Die klinische Manifestation erfolgt gewöhnlich nicht vor dem 5. Lebensjahr, manchmal auch erst in der Adoleszenz, mit hämolytischer Anämie und Splenomegalie. Schwerer betroffene Kinder zeigen einen Wachstums- und Entwicklungsrückstand und leiden an

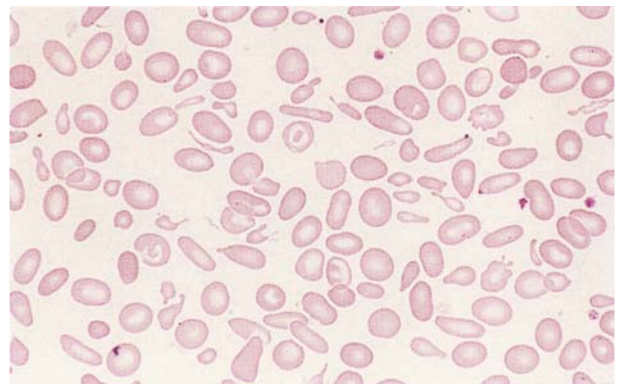


Abb. 7.24. β-Thalassämie. Im Blutausstrich starke Anisozytose und Poikilozytose sowie einzelne Targetzellen (aus Löffler et al. Atlas der klinischen Hämatologie. 6. Aufl., Springer, Berlin 2004)

Knochendeformierungen, Arthritis, Knochenschmerzen und abdominalen Symptomen durch den Milztumor. Ein mittleres Lebensalter kann erreicht werden.

β-Thalassämia minor: Zu dieser Kategorie gehören nur heterozygote Fälle von β-Thalassämie. Die Hb-Konzentration liegt zwischen 10,9 und 12,7 g/dl bei deutlich erniedrigten Werten des MCH (20–22 pg) und MCV (61–68 fl), aber nur leicht reduzierter MCHC (30–33 g/dl). Das Hb A_2 ist auf 3,5–8%, das Hb F lediglich auf 1–2% erhöht. Selten werden Ikterus, Milzschwellung, Unterschenkelgeschwüre oder radiologisch nachweisbare Knochenveränderungen beobachtet. Entdeckt wird die Krankheit meistens bei Untersuchungen aus anderem Anlass, denn Beschwerden verursacht sie nicht.

β-Thalassämia minima: Symptomloser Carrierstatus ohne Anämie, allenfalls mit minimal erniedrigtem MCH und MCV. Die Diagnose wird in der Regel nur bei Familienuntersuchungen gestellt. Benötigt wird dazu eine Studie der Globinketten-Synthese, die ein α/β-Kettenverhältnis von etwa 1,3 ergibt.

Differenzialdiagnosen. Thalassämieverdacht besteht bei jeder Mikrozytose mit normalem Serumeisen, insbesondere wenn dabei eine Anämie und Hämolysezeichen (Hyperbilirubinämie, LDH-Anstieg, Splenomegalie) vorliegen. Weitere Hinweise erhält man aus der Anamnese (Rasse, bzw. Herkunftsland, familiäre Erkrankungsfälle, Alter bei Krankheitsbeginn, Krankheitsverlauf). Das Routinelabor liefert folgende wichtige Parameter: Ganzes Blutbild einschließlich MCH, MCV, MCHC und Retikulozyten, Serumeisen, freie und totale Eisenbindungskapazität und Ferritin. An Spezialuntersuchungen anzuschließen sind die Hämoglobin-Elektrophorese (Nachweis von Hb H, Hb Bart und abnormen Hämoglobinen) und eine quantitative Bestimmung von Hb A2 und Hb F, für die es verschiedene Methoden gibt. In der Regel kann die Thalassämiediagnose mit den anamnestischen und klinischen Daten und den genannten Laboruntersuchungen gestellt werden. Für detaillierte Analysen stehen weitere Spezialverfahren zur Verfügung (Messung der Globinketten-Synthese, Strukturanalyse von Hb-Varianten wie Hb Lepore, Messung der intrazellulären Hb-F-Verteilung, gentechnologische Untersuchung der DNA).

Therapie.

Präventivmaßnahmen:
- Erfassung und genetische Beratung der heterogenen Merkmalsträger vor der Familienplanung.
- Entnahme von Amnionflüssigkeit zur pränatalen Diagnostik, wenn beide Elternteile ein Gen für eine schwere Thalassämieform tragen. Bei 80% der betroffenen Feten kann die Diagnose mit moderner DNA-Technologie bereits im ersten Trimester gestellt werden. Die medizinische Indikation zu einer Interruptio ist dann gegeben.

Medikamente: Keine Eisengaben, sofern ein Eisenmangel nicht biochemisch nachgewiesen ist. Folsäuregaben bei erhöhtem Bedarf. Energische antibiotische Infektbekämpfung, vor allem bei splenektomierten Kindern.

Erythrozytentransfusionen: Bei Patienten mit schweren Formen (Hb <7,5 g/dl) in regelmäßigen Abständen unerlässlich. Mit Hb-Konzentrationen von 10 g/dl erreicht man noch keine Suppression der Erythropoese, der Skelettexpansion und der Eisenresorption. Dazu sind Supertransfusionen erforderlich, die das Hb auf Werte von 14–15 g/dl anheben und nach Rückbildung der Knochenmarkhyperplasie im Bereich von 12 g/dl halten. Eine sekundäre Hämosiderose ist trotzdem längerfristig nicht zu verhindern.

Splenektomie: Die progrediente Splenomegalie, bedingt durch fortlaufende Sequestration der transfundierten Erythrozyten, vergrößert das Blutvolumen, verkürzt die Erythrozytenlebensdauer und führt schließlich zur Leukopenie und Thrombopenie. Transfusionsbedarf und Eisenüberlastung nehmen dadurch zu. Die Indikation zur Splenektomie ist gegeben, wenn der jährliche Transfusionsbedarf 200 ml gepackte Erythrozyten/kg Körpergewicht übersteigt. Günstigster Zeitpunkt für den Eingriff ist das späte Kindesalter. Vorher Immunisierung gegen Pneumokokken zur Sepsisprophylaxe. Auch bei Erwachsenen mit Thalassämia intermedia ist bei starker Hämolyse eine Splenektomie angezeigt.

Chelatbildner: Das Organversagen beginnt bei einer Eisenlast des Körpers von 40 g. Fortlaufende subkutane Infusionen des Eisenchelatbildners Desferrioxamin vom 3. Lebensjahr an können die Hämosiderose erheblich verzögern. Neuerdings steht ein oral applizierbarer Chelatbildner (Deferipron) zur Verfügung, der Eisen aus den Zellen herausholt. Besonders bewährt hat sich die alternierende Anwendung von Desferrioxamin und Deferipron. Weitere Mittel sind in der Erprobung.

Stammzellentransplantation: Potenziell kurative Behandlungsmethode sofern ein HLA-kompatibler Spender zur Verfügung steht. Kommt in erster Linie für jüngere Patienten mit leichteren Formen in Betracht. Die Überlebensraten liegen zwischen 60 und 90%.

Experimentelle Therapieansätze: Steigerung der kompensatorischen Hb-F-Produktion durch Zytostatika (Hydroxyharnstoff), die selektiv stark proliferierende Progenitorzellen und damit jene hemmen, deren Globinkettensynthese gestört ist. Noch im Versuchsstadium befindet sich die theoretisch optimale Gentherapie, bei der normale α- bzw. β-Kettengene kloniert und auf die erythropoetischen Stammzellen des Empfängers übertragen werden.

7.2.8 Anämien bei chronischen Erkrankungen

Vorkommen und Häufigkeit. Diese Anämieform ist die zweithäufigste nach der Eisenmangelanämie. Sie kommt bei folgenden Krankheiten vor:

- **Infektionen (akute und chronische):** Pneumonien, Lungenabszess, Empyem, Bronchiektasen, Tuberkulose, Wundeiterungen, Osteomyelitis, bakterielle Endokarditis, mykotische Infektionen, HIV-Infektion u.a.
- **maligne Neoplasien:** solide Tumoren, hämatologische Systemkrankheiten
- **Autoimmunkrankheiten:** rheumatoide Arthritis, Kollagenosen, Sarkoidose, Enteritis regionalis, Colitis ulcerosa
- **chronische Nierenkrankheiten:** Glomerulonephritiden, Pyelonephritiden
- **chronische Abstoßungsreaktionen:** Nach Organtransplantation.

Pathogenese.
Dysregulation des Eisenstoffwechsels: Als Komponente der angeborenen Immunität wird Hepicidin von den Hepatozyten vermehrt sezerniert. Wie im Abschnitt über die Eisenmangelanämie dargelegt, bewirkt das Hormon eine Hemmung der enteralen Eisenresorption und des Eisentransports aus den Makrophagen. Dadurch kommt es trotz normaler Eisenspeicher zu einem deutlich erniedrigten Serumeisen. Da Mikroorganismen zur Proliferation Eisen benötigen, könnte die Hyposiderinämie zur Abwehrstrategie gehören. Die Anämie ist normochrom und nur bei zusätzlichem Eisenmangel mikrozytär.

7

Suppression der Erythropoese: Die Vorläuferzellen werden durch Zytokine (Interferon-γ, Interleukin-1, Tumornekrosefaktor-α) gegen Erythropoetin relativ resistent. Sie exprimieren weniger Erythropoetinrezeptoren. Außerdem ist die Erythropoetinsekretion herabgesetzt. Das trifft in erster Linie bei chronischer Niereninsuffizienz zu.

Verkürzung der Erythrozyten-Lebensdauer: Infolge Zellschädigung durch TNF-α und IL-1.

Klinik. Allgemeiner Schwächezustand, reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit, daneben die Manifestationen der Grundkrankheit.

Diagnostik.
Hämatologische Befunde: Meistens normozytäre, normochrome Anämie mit Hb-Werten zwischen 8 und 11 g/dl. MCV, MCH und MCHC in der Regel normal. Retikulozyten nicht adäquat erhöht. Nur bei zusätzlichem Eisenmangel (z.B. durch Blutverluste), Mikrozytose. Serumeisen erniedrigt (<60 µg/dl). Transferrin normal oder vermindert, Transferrinsättigung herabgesetzt, Serumferritin bei Eisenmangel normal, sonst erhöht (>100 ng/ml). Erythropoetin im Serum etwas herabgesetzt, normal oder erhöht.

Therapie. Kausal wirken nur die Maßnahmen gegen das Grundleiden. Eisengaben haben keinen Effekt. Sie sind lediglich bei nachgewiesenem Eisenmangel (hyprochrome Mikrozytose, niedriges Serumferritin) indiziert. Hochdosierte Injektionen von Erythropoetin können die Tumoranämie bessern, falls dessen Ausgangskonzentration nicht über 100 IE/l liegt. Bei renaler Anämie ist EPO das Mittel der Wahl. Meistens ist eine symptomatische Behandlung nicht notwendig. Hochgradige Anämien können bei Beeinträchtigung der Kreislauf- und Atmungsfunktion Erythrozytentransfusionen erfordern.

7.2.9 Sideroblastische Anämien

Definition. Anämien mit gestörter Hämsynthese und perinukleärer Ablagerung des nicht verwerteten Eisens in den Erythroblasten, die zu sog. Ringsideroblasten werden.

Hereditäre sideroblastische Anämie

Genetik. Unter den insgesamt seltenen Erkrankungen ist die X-chromosomal-rezessive Form am häufigsten. Doch gibt es auch eine X-chromosomal-dominante Variante. In einigen Familien wurde ein autosomal-rezessiver Erbgang gefunden. Daneben kommen isolierte kongenitale Fälle vor.

Pathogenese. Der genetische Defekt betrifft die δ-ALA-Synthetase der Erythroblasten. Das Enzym und sein Coenzym Pyridoxalphosphat (Phosphat des Vitamin B_6) katalysieren die Bildung der δ-Aminolävulinsäure, den ersten Schritt der Hämsynthese. Die δ-ALA-Synthetase entsteht im Zytoplasma und wird dann an ihren Wirkungsort, die Mitochondrien, transportiert. Eine Herabsetzung ihrer Aktivität kann sowohl auf Mutationen des zuständigen Gens (am X-Chromosom) oder auf Defekten im Transportmechanismus beruhen. Ein Drittel der Patienten spricht auf pharmakologische Dosen von Vitamin B_6 an. Das nicht utilisierte Eisen wird in den Mitochondrien abgelagert und kann dort Schäden an anderen Enzymen verursachen. Sekundär betroffen scheint in einigen Fällen die Ferrochelatase zu sein, die das Protoporphyrin durch den Einbau von zweiwertigem Eisen in Häm überführt. Folge der Erythropoesestörung ist eine Steigerung der Eisenresorption mit Eisenbelastung des Körpers.

Klinik. Manifestation der Anämie je nach Schweregrad bei der Geburt, im Kindes- oder im frühen Erwachsenenalter. Bei den meisten Patienten entwickeln sich Symptome der Eisenüberlastung: Leberschwellung (mikronoduläre Zirrhose), Splenomegalie, abnorme Glukosetoleranz, in der Spätphase Arrhythmien durch Myokardhämosiderose.

Diagnostik.
Hämatologische Befunde: In schweren Fällen hypochrome Mikrozytose (MCV 50–60 fl) mit Siderozyten im Blutausstrich, charakteristischen Sideroblasten und eisenüberladenen Makrophagen im hyperplastischen Knochenmark. In leichteren Fällen und bei Carriern Dimorphismus der Erythrozyten mit Normozyten und Mikrozyten im Blutbild. Transferrin im Serum etwas herabgesetzt, aber vermehrt gesättigt, Ferritin deutlich erhöht.

Therapie. Bei jedem Patienten Behandlungsversuch mit Vitamin B_6 (50–200 mg täglich). In leichten Fällen Eisenentzug durch periodische kleine Aderlässe. Bei hochgradiger Anämie Erythrozytentransfusionen nach Bedarf, kombiniert mit Desferrioxamin gegen die Hämosiderose. Die Splenektomie ist erfahrungsgemäß mit einem sehr hohen Thromboembolierisiko verbunden und deshalb kontraindiziert.

Erworbene sideroblastische Anämien

Idiopathische Form

Diese Erkrankung gehört zu den Myelodysplasien bzw. Präleukämien, die durch Mutation und monoklonale Proliferation einer einzelnen multipotenten myeloischen Progenitorzelle entstehen. Es handelt sich dabei um eine neoplastische Hämatopoese mit abnormen Erythroblasten, deren Übergang in Ringsideroblasten Ausdruck einer komplexen Reifungsstörung ist (Abb. 7.25). Das Krankheitsbild wird im Kapitel über die Myelodysplasie (▶ Kap. 7.4.4) genauer beschrieben.

Reversible sideroblastische Anämien

Ätiologie. Alkoholismus, Tuberkulostatika (Isoniazid, Pyrazinamid, Cycloserin), Chloramphenicol und Kupfermangel (nur bei kompletter parenteraler Ernährung möglich). Von den medikamentös induzierten Sideroblastenanämien werden nur wenige der exponierten Patienten betroffen. In allen Fällen ist die Hämsynthese auf verschiedenen Stufen gehemmt, teils durch herabgesetzte Enzymaktivitäten, durch Störungen des Vitamin-B_6-Stoffwechsels oder durch eine Mitochondrienschädigung.

Klinik und Therapie. Die Anämie kann sehr ausgeprägt sein (6–10 g/dl). Das Blutbild zeigt oft Mischpopulationen aus Normozyten und hypochromen Mikrozyten, bei Alkoholikern auch Makrozyten, die auf Folsäuremangel beruhen. Immer sind im Knochenmark pathognomonische Sideroblasten, im Blutausstrich auch Siderozyten nachzuweisen, und im Serum sind Transferrinsättigung und Ferritinspiegel erhöht. Die Remission erfolgt nach Absetzen der Noxe und Gaben von Vitamin B_6 innerhalb einiger Wochen.

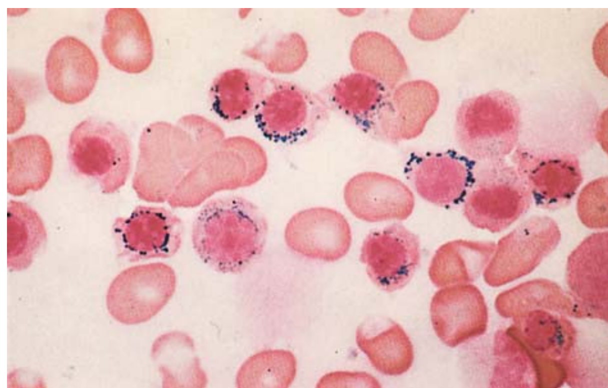


Abb. 7.25. Idiopathische sideroblastische Anämie. Knochenmarkausstrich mit Ringsideroblasten (aus Löffler et al. Atlas der klinischen Hämatologie. 6. Aufl.; Springer, Berlin 2004)

7.2.10 Allgemeine Symptomatik der Hämolyse

Zeichen des gesteigerten Blutzerfalls

Hyperbilirubinämie: Anstieg des indirekten Serumbilirubins auf 1,2–3,0 mg/dl, in schweren Fällen bis 6 mg/dl, verbunden mit Sklerenikterus und leichtem Hautikterus. Bilirubin entsteht beim Katabolismus des Protoporphyrins in den Makrophagen. Seine Konzentration im Serum hängt von der Abbaurate der Erythrozyten und von der Exkretionsfunktion der Leber ab. Nicht selten sekundäre Gallensteinbildung. Urobilinogen im Stuhl und Harn vermehrt.

Hämoglobinämie, Hämoglobinurie, Hämosiderinurie: Indikatoren einer intravasalen Hämolyse. Hämoglobin wird im Plasma bis zur Konzentration von 135 mg/dl an Haptoglobin gebunden und in dieser Form den Makrophagen zugeführt. Nur überschüssiges freies Hämoglobin gelangt durch glomeruläre Filtration in den Primärharn. Es wird teilweise ausgeschieden, teilweise (bei geringen Mengen vollständig) von den Tubuluszellen rückresorbiert und metabolisiert. Das dabei anfallende Eisen speichern die Tubulusepithelien als Hämosiderin und eliminieren es bei ihrer Abschilferung in den Urin. Es geht dem Körper verloren.

Anstieg der Laktatdehydrogenase (LDH) im Serum: Hohe Werte nur bei intravaskulärer Hämolyse (LDH-Isoenzyme I und III). Die Erythrozyten enthalten das 100fache der normalen Serumaktivität.

Verkürzung der Erythrozytenlebensdauer: Von 120 auf weniger als 5 Tage, je nach Schweregrad der Hämolyse. Methodisch am einfachsten ist die Bestimmung der Halblebenszeit ^{51}Cr-markierter Erythrozyten (Normalbereich 28–32 Tage). Eine Reduktion der t½ Cr um 50% entspricht einer Lebensdauer von etwa 30 Tagen (25% der Norm). Für die Diagnose wird eine Lebensdauerbestimmung der Erythrozyten nur in Ausnahmefällen benötigt.

Anämie: Abhängig von der Erythrozytenlebensdauer und der Erythrozytenproduktion des Knochenmarks, die maximal auf das 8fache der Norm steigerungsfähig ist. Der hämolytische Prozess kann deshalb bis zur Verkürzung der Erythrozytenlebensdauer auf 20 Tage kompensiert bleiben. Bei relativer Knochenmarkinsuffizienz ist die Anämie schon bei einer Lebensdauer der Erythrozyten von 60 Tagen deutlich ausgeprägt.

Splenomegalie: Indikator des gesteigerten extravaskulären Erythrozytenabbaus. Tastbar bei Vergrößerung um etwa 40%. Genauere Größenstimmung durch Sonographie.

Regenerationszeichen

Retikulozytose: Semiquantitatives Maß für die Erythropoesesteigerung. Normale Retikulozyten verschwinden aus dem Blut nach 24 Stunden, vorzeitig ausgeschwemmte erst nach 3 Tagen. Normalwerte 5–15‰. Maximalwerte bei hämolytischer Anämie 50%.

Erythropoesesteigerung im Knochenmark: Erhöhter Zellgehalt mit Dominanz der Erythroblasten. Verdrängung des Fettmarks durch erythroide Hyperplasie, allerdings weniger stark als bei der Thalassämie.

Erhöhte Eiseneinbaurate in die zirkulierenden Erythrozyten: Die Plasmaeisenumsatz und die Utilisation für die Erythrozyten sind gesteigert. Im Gegensatz zur Thalassämie und Sideroblastenanämie ist die Erythropoese effektiv. Deshalb erfolgt auch keine Steigerung der intestinalen Eisenresorption.

7.2.11 Hämolytische Anämien durch primäre Membrandefekte

Hereditäre Sphärozytose (HS)

Vorkommen und Häufigkeit. Ist in Nordeuropa mit 1 Fall auf 5000 Geburten am häufigsten. Ähnlich weit verbreitet unter den Amerikanern nordeuropäischer Herkunft. Anzutreffen auch unter den Schwarzen in den USA, in Südeuropa, afrikanischen Ländern und in Japan.

Genetik. Der Erbgang ist autosomal-dominant. Doch hat jeder vierte Patient mit HS gesunde Eltern. In diesen Fällen werden inkomplette Penetranz des genetischen Defektes oder Neumutationen vermutet. Homozygotie der dominant übertragenen HS scheint ein Letalfaktor zu sein, kommt jedenfalls nicht vor. Nur eine sehr seltene schwere Variante wird autosomal-rezessiv vererbt. Bei der HS liegen unterschiedliche Mutationen an den Genen für die Proteine des Membranskeletts der Erythrozyten vor. Diese haben folgende Lokalisationen: Chromosom 1 (α-Spektrin), Chromosom 8 (Ankyrin), Chromosom 14 (β-Spektrin), Chromosom 15 (Protein 4.1), Chromosom 17 (Bande 3-Protein).

Pathogenese. Der genetische Defekt manifestiert sich in einer quantitativ ungenügenden Ausbildung des Stützgerüstes der Erythrozytenmembran. Es liegt unterhalb der äußeren, diverse Membranproteine enthaltenden Lipiddoppelschicht. Vermindert ist hauptsächlich das Faserprotein Spektrin, ein Heterodimer aus 2 zu einem Faden gewundenen Polypeptidketten , die ein hexagonales Gitternetz bilden, in das weitere Proteine eingefügt sind. An den Kreuzungsstellen befinden sich Actin und Protein 4.1, während die Haftung des Spektrins an den Membranproteinen durch das Ankyrin vermittelt wird. Bei der HS kann zusätzlich ein Mangel an Ankyrin und eine Spektrindysfunktion mit herabgesetzter Bindungsfähigkeit für das Protein 4.1 vorliegen. Durch den Mangel an Stützproteinen in der Proteinmembran ist die Verankerung der darüber liegenden Lipiddoppelschicht beeinträchtigt. Diese kann sich dadurch leicht abheben und in kleinen Portionen ablösen. Die damit verbundene Verkleinerung der Zelloberfläche führt zur sphäroiden Transformation der Erythrozyten, die außerdem eine erhöhte Na^{+}-Permeabilität und eine herabgesetzte osmotische Resistenz aufweisen. Durch die Formanomalie kommt es zur verlängerten Retention in der Milz, zu einer mit jeder Milzpassage fortschreitenden Zellschädigung und schließlich zu vorzeitiger Phagozytose durch die Milzmakrophagen. Nach Exstirpation der Milz normalisiert sich die Lebensdauer der Sphärozyten, obwohl der primäre Zelldefekt weiter besteht.

Klinik und Diagnostik. Infolge kompensatorischer Erythropoesesteigerung ist die Anämie selten höhergradig. Zur Diagnose führen: Sphärozyten im Blutausstrich, Hyperbilirubinämie, Splenomegalie, Retikulozytose, Herabsetzung der osmotischen Erythrozytenresistenz und das familiäre Vorkommen der Erkrankung. MCV und MCH sind normal, die MCHC kann durch osmotische Dehydratation erhöht sein. Der Spektrinmangel lässt sich mit einem RIA-Test direkt erfassen. Nicht selten bestehen zusätzlich Konstitutionsanomalien wie Turmschädel, Spitzbogengaumen, verbreiterte Nasenwurzel oder Fehlstellungen der Zähne.

Komplikationen: Pigmentgallensteine, aplastische Krisen mit starkem Hb-Abfall bei Parvovirusinfektionen, hämolytische Krisen mit Ikterus und Zunahme der Milzschwellung bei Infekten, Megaloblastose bei sekundärem Folsäuremangel.

Therapie. Splenektomie, möglichst schon im Kindesalter, um den Komplikationen vorzubeugen, aber erst nach dem 6. Lebensjahr, da bei splenektomierten Kleinkindern gefährliche Infektionen drohen. In jedem Fall sind präoperative Pneumokokkenvakzination und postoperative Penicllinprophylaxe indiziert.

Hereditäre Elliptozytose, Pyropoikilozytose und Ovalozytose

Vorkommen und Häufigkeit. Die Prävalenz der hereditären Elliptozytose mit allen Varianten beträgt in Europa und in den USA ungefähr 1:4000, in Äquatorialafrika 6:1000. Die stomatozytäre Ovalozytose erreicht in Südasien eine Häufigkeit von 15–30%.

Genetik und Pathogenese. Es handelt sich um eine heterogene Gruppe hereditärer Anomalien des Membrangerüsts, bei denen qualitative Spektrindefekte überwiegen, die auf unterschiedlichen Mutationen an den Genen für α- und β-Spektrin beruhen:

- **Hereditäre Elliptozytose (HE):** Erbgang meistens autosomal-dominant. Bei einigen Mutationen sind nur homozygote und doppelt heterozygote Merkmalsträger symptomatisch. Verändert ist die Primärstruktur der α-, seltener die der β-Kette des Spektrins. Auch das Protein 4.1 und das Ankyrin können von einem Defekt betroffen sein.
- **Hereditäre Pyropoikilozytose (HPP):** Seltene autosomal-rezessiv übertragene Krankheit. Alle Merkmalsträger haben Symptome, die meisten sind doppelt heterozygot. Neben einem partiellen Spektrinmangel liegt ein Strukturdefekt in der α-Kette vor.
- **Hereditäre Ovalozytose:** Der Erbgang ist autosomal dominant, die Hämolyse bei den Heterozygoten leicht, bei den

Homozygoten hochgradig. Es besteht ein partieller Mangel an Protein 4.1, verbunden mit Strukturanomalien dieses Stabilisierungsfaktors für das Stützgerüst der Erythrozytenmembran. Eine Variante, die stomatozytäre Ovalozytose, wird autosomal rezessiv übertragen, ist meistens asymptomatisch und unter den Eingeborenen in Südostasien sehr weit verbreitet.

Klinik. Bei der Elliptozytose werden 4 Verlaufsformen unterschieden, nichthämolytische, leichte, mittelschwere und schwere. In den symptomatischen Fällen sind Ikterus und Splenomegalie vorhanden. Wie bei der HS kommen aplastische Krisen und Cholelithiasis vor. Die Elliptozytose ist an den typischen bikonkaven Elliptozyten zu erkennen. Ovalozytosen sind etwas abgerundete, sphäroide Elliptozyten. Man spricht deshalb auch von sphäroider Elliptozytose. Die stomatozytären Ovalozyten weisen eine löffelartige Vertiefung auf. Die HPP ist durch eine Mikropoikilozytose und Mikrosphärozytose (MCV 50 fl) mit schwerer Hämolyse und herabgesetzter Thermostabilität der Erythrozyten gekennzeichnet. Die roten Blutzellen fragmentieren schon bei 45–46 °C (normale Hitzetoleranz bis 49 °C).

Therapie. In mittelschweren und schweren Fällen hat die Splenektomie den gleichen günstigen Effekt wie bei der HS.

Stomatozytose

Stomatozyten sind unikonkave Scheiben, im Blutausstrich an ihrer rinnenförmigen zentralen Aufhellung zu erkennen. In kleiner Zahl kommen sie im normalen Blutbild vor, bis zu einem 20%-Anteil bei akutem Alkoholismus, hepatobiliären, kardiovaskulären und neoplastischen Erkrankungen. Vorherrschend ist die Stomatozytenform bei der autosomal-dominant vererbten Stomatozytose, der wahrscheinlich Defekte bestimmter in die Lipiddoppelschicht eingelagerter Membranproteine zugrunde liegen. Gesteigert ist die Kationenpermeabilität der Erythrozyten (Zunahme des Natrium- und Wassergehaltes unter Abnahme des Kaliumgehaltes, trotz Aktivitätssteigerung der Na^+/K^+-Pumpe). Klinisch resultiert eine leichte bis mittelschwere hämolytische Anämie, bei der die MCHC erniedrigt sein kann.

Akanthozytose

Akanthozyten (Stachelzellen) haben ungleichmäßig über die Zelloberfläche verteilte Sporne von unterschiedlicher Länge und Dicke. Sie sind dadurch von den stechapfelförmigen Erythrozyten (Echinozyten) mit ihren gleichförmigen, spitzen und regelmäßig angeordneten Ausläufern leicht zu unterscheiden. Eine Akanthozytose entsteht bei der hereditären Abetalipoproteinämie, wahrscheinlich durch Zunahme des Sphingomyelingehalts der Zellmembran, verkürzt aber die Erythrozytenlebensdauer nur wenig. Zu einer ausgeprägten Akanthozytose mit starker Hämolyse kommt es in manchen Fällen von fortgeschrittener alkoholischer Leberzirrhose. Dabei findet zunächst ein Transfer von freiem Cholesterin aus Plasmalipoproteinen in die Außenschicht der Erythrozytenmembran statt, der zur Expansion der Zelloberfläche und zur Ausbildung von Targetzellen mit kleinen Ausstülpungen führt. In der Milz werden diese Zellen dann in kurzlebige Akanthozyten umgewandelt.

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (Marchiafava-Micheli-Syndrom)

Ätiologie und Pathogenese. Die PNH ist eine zu den sog. Myelodysplasien gehörende hämatopoetische Systemerkrankung. Sie entsteht durch somatische Mutation einer myeloischen Progenitorzelle, die einen Zellklon mit krankheitsspezifisch veränderten Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten hervorbringt. Daneben geht die normale Hämatopoese weiter, so dass Knochenmark und Blut eine mutante und eine normale Zellpopulation enthalten. In vielen Fällen ist die Mutation so beschaffen, dass die PNH mit einer aplastischen Anämie einhergeht. Weitere Mutationsschritte können zur Leukämie überleiten.

Kennzeichnend für die PNH-Erythrozyten ist ihre abnorme Lysierbarkeit durch das Komplementsystem, die zu intravaskulärer Hämolyse, Hämoglobinurie und Hämosiderinurie führt. Die gesteigerte Komplementsensitivität beruht hauptsächlich darauf, dass in der Zellmembran die regulatorischen Proteine CD55 (decay accelerating factor) und CD59 (membrane inhibitor of reactive lysis) fehlen, die hemmend in die proteolytische Kaskade der Komplementaktivierung eingreifen. Es fehlen noch diverse weitere Oberflächenmoleküle, die wie CD55 und CD59 sonst durch GPI (Glycerin-phosphatidylinositol) in der Lipiddoppelschicht der Erythrozytenmembran verankert sind. Wahrscheinlich ist der gemeinsame Verankerungsmechanismus gestört.

Im Blut von PNH-Patienten werden 3 Populationen von Erythrozyten angetroffen. Die Population PNH I reagiert mit Komplement normal; PNH-II-Zellen sind 3- bis 5-mal, PNH-III-Zellen 15- bis 25-mal komplementsensitiver als normale Erythrozyten. Die meisten Patienten mit PNH (78%) haben Mischungen aus PNH-I- und PNH-III-Zellen. Bei 9% sind PNH-I- und PNH-II-Zellen und bei weiteren 9% alle 3 Formen gemischt. Selten kommen PNH-II- und PNH-III-Zellen nebeneinander vor, ausnahmsweise auch reine PNH-II-Populationen. Die Intensität des klinischen Prozesses hängt von der Größe der PNH-III-Population ab. Wenn sie weniger als 20% ausmacht, ist die Hämolyse schwach oder nicht bemerkbar. Episoden von Hämoglobinurie treten bei Quoten zwischen 20 und 50% auf, während es zur Dauerhämolyse kommt, wenn mehr als 50% PNH-Zellen vorhanden sind.

Auch die Neutrophilen können in eine normale und in eine PNH-Population mit gesteigerter Komplementsensitivität getrennt werden. Das Komplement zerstört die PNH-Leukozyten zwar nicht vorzeitig, reduziert aber ihre Fähigkeit zur Migration, Adhäsion und Phagozytose. Diese funktionellen Defekte erhöhen die Infektionsanfälligkeit der Patienten. Das lymphatische System ist nicht betroffen.

Nur bei der Hälfte der Patienten fixieren die abnormen Thrombozyten vermehrt C3, wenn das Komplement aktiviert

wird. Die dann eintretende Aggregation und Degranulation der PNH-Plättchen trägt zu der ausgeprägten Thromboseneigung der Patienten bei, die zusätzlich durch thromboplastisches Material aus den lysierten Erythrozyten verstärkt wird.

Klinik. Die PNH ist selten, befällt beide Geschlechter gleichmäßig und kommt bei allen Rassen vor. Sie beginnt meistens im mittleren Erwachsenenalter, gewöhnlich schleichend, mit zunehmender anämiebedingter Ermüdbarkeit und Schwäche. Die Hämolyse führt oft zu einem leichten Ikterus und zur Splenomegalie. Geprägt wird das Krankheitsbild durch folgende klinische Manifestationen:

- **Hämoglobinurie:** Das pathognomonische Symptom der nächtlichen Hämaturie mit dunkelbraun verfärbtem Morgenurin wird initial nur bei jedem vierten Patienten beobachtet. Es ist nicht an die Tageszeit, sondern entgegen früheren Vermutungen an den Schlaf, aber nicht an einen pCO_2-Anstieg im Blut gebunden. Bei schwacher hämolytischer Aktivität wird das glomerulär filtrierte Hämoglobin vollständig rückresorbiert, während das Eisen mit den abgestoßenen hämosiderinhaltigen Tubulusepithelien in den Harn gelangt. Oft entsteht dadurch ein erheblicher Eisenmangel. Hämoglobinurie und Hämosiderin kommen auch beim Morbus Wilson vor.
- **Hämolytische Schübe:** Hin und wieder kommt es zu Exazerbationen der Hämolyse, die auch am Tage zur Hämoglobinurie führen und mit Fieber, Kopfschmerz, abdominalen Koliken und intensiven Lumbalgien einhergehen. Anlass dazu können körperliche Anstrengung, Infektionen, Menstruation, chirurgische Eingriffe und Eisengaben sein.
- **Aplastische Anämie:** Eine Panzytopenie mit hypoplastischem Knochenmark kann das führende Krankheitssymptom sein. Ungefähr jeder vierte Patient mit PNH läuft längere Zeit unter der Diagnose aplastische Anämie, bevor die abnorme Hämolyse erkannt wird.
- **Thrombosen:** PNH-Patienten sind in hohem Maße zu intravaskulären Thrombosen prädisponiert, vor allem im venösen Kreislauf. Etwa 50% sterben an Thrombosekomplikationen. Besonders häufig kommen Thrombosen der Lebervenen (Bud-Chiari-Syndrom), des Pfortadersystems und des Sinus cavernosus vor.
- **Renale Komplikationen:** Hämoglobinurische Krisen können zum akuten passageren Nierenversagen führen. Viele Patienten haben erhöhte Serumkreatininwerte. Bei einigen entwickelt sich eine progrediente Niereninsuffizienz. Als Ursache werden wiederholte Thrombosen kleiner Nierenvenen vermutet.
- **Infektionen:** Neutropenie und Funktionsstörungen der Neutrophilen erhöhen die Infektanfälligkeit. Selbst leichtere Infekte sind gefährlich, weil sie hämolytische Schübe auslösen können.
- **Dysphagie:** Nicht selten ist das Schlucken schmerzhaft und erschwert. In diesen Fällen sind die peristaltischen Ösophaguskontraktionen bis zu 10-mal kräftiger als normal. Den Grund dafür kennt man nicht.

Diagnose. Die vorherrschende Verlaufsform der PNH ist die einer chronischen hämolytischen Anämie mittleren Schweregrades mit Hb-Werten zwischen 8 und 11 g/dl. Die Retikulozyten sind vermehrt. Meistens besteht eine mäßige Makrozytose bei höhergradigem Eisenmangel, aber auch eine Mikrozytose. Die Zahl der Leukozyten und Thrombozyten liegt an der unteren Normgrenze oder darunter. Das Knochenmark ist infolge der gesteigerten Erythropoese vermehrt zellreich, kann aber hypoplastisch werden. Krankheitsspezifisch ist der positive Säure-Hämolyse-Test (Ham-Test), der die abnorme Komplementlyse anzeigt. Dabei werden gewaschene Patientenerythrozyten in angesäuertem ABO-Serum (pH 6,4–6,5) inkubiert. Die Hämoglobinurie kann fehlen, eine Hämosiderinurie ist jedoch obligatorisch (positive Berliner-Blau-Reaktion der Tubulusepithelien im Harnsediment).

Therapie. Kurativ ist nur die Stammzellentransplantation, die aber wegen des langen Spontanverlaufs selten empfohlen wird. In einer Serie von 12 Patienten überlebten 9 mit gutem Ergebnis. Androgene können den Hämoglobinspiegel erhöhen, werden aber nur zeitlich begrenzt eingesetzt. Prednison in hoher Dosierung schwächt hämolytische Krisen ab. Bei höhergradiger Anämie substituiert man mit gewaschenen Erythrozyten, um keine Komplementfaktoren zuzuführen. Eisenmangel ist auszugleichen und bei Thrombosen sind Cumarinderivate und Fibrinolytika indiziert. Niedrig dosiertes Heparin kann Komplement aktivieren. In bedrohlichen Situationen darf es nur hoch dosiert gegeben werden.

Prognose. Nach Diagnose der PNH überleben die Patienten im Durchschnitt 10 Jahre, einige auch 20 Jahre und länger. Häufigste Todesursache bei starker Hämolyse sind Thromboembolien, bei Knochenmarkaplasie Blutungen und Infektionen.

7.2.12 Enzymopenische hämolytische Anämien

Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel

Vorkommen und Häufigkeit. In der Weltbevölkerung gibt es über 100 Millionen Menschen mit Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel. Die Prävalenz beträgt in Nordeuropa 0,1%, in den Mittelmeerländern 0,5–26% (mit der größten Häufigkeit in Ägypten und Griechenland), in den tropischen Regionen Afrikas und Ostasiens 10–26%, in Südamerika 0,5–10% und in der schwarzen Bevölkerung der USA 11%. Zur klinischen Manifestation des Gendefektes am X-Chromosom sind nicht nur hemizygote Männer und homozygote Frauen disponiert, sondern in leichterem Grad auch heterozygote weibliche Merkmalsträger, da sie zwei Erythroztenpopulationen haben, eine mit, die andere ohne Mangel an G-6-PD. Die Existenz zweier Erythrozytenpopu-

lationen bei weiblichen Heterozygoten ist darauf zurückzuführen, dass in weiblichen Körperzellen eines der beiden X-Chromosomen inaktiviert ist, wobei die Auswahl im frühen Embryonalstadium erfolgt und dem Zufall unterliegt. So gibt es auch unter den erythropoetischen Stammzellen solche mit aktivem mütterlichen und andere mit aktivem väterlichen X-Chromosom.

Ätiologie. Dem Mangel an Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G-6-PD) liegen unterschiedliche Mutationen des am X-Chromosom lokalisierten Strukturgens für dieses Enzym zugrunde. Die G-6-PD kommt in über 350 Varianten mit differenter Primärstruktur vor. Mutanten der G-6-PD mit stark herabgesetzter Enzymaktivität sind im Mittelmeergebiet die »mediteranen Typen«, in afrikanischen Ländern und unter den Schwarzen in den USA die G-6-PD-A. Der Aktivitätsverlust der G-6-PD kann auf funktioneller Minderwertigkeit, Instabilität oder auf beidem beruhen.

Pathogenese. Die G-6-PD ist das Schlüsselenzym für den oxidativen Glukoseabbau über den Hexosemonophosphatweg, auf den 10% des Glukoseumsatzes im Erythrozyten entfallen. Bei den Dehydrierungsreaktionen auf diesem Abbauweg wird $NADP^+$ zu NADPH reduziert, das als Wasserstoffdonator bei Reduktionsprozessen im Erythrozyten eine wichtige Rolle spielt, insbesondere bei der Rückgewinnung von Glutathion (GSH) aus oxydiertem Glutathion (GSSG) und gemischten Disulfiden, die das Glutathion mit SH-Gruppen von Proteinen bildet. Glutathion benötigt der Erythrozyt, um giftige Peroxide zu reduzieren und die SH-Gruppen des Hämoglobins, der Enzyme und der Membranproteine vor der Oxidation zu schützen bzw. wieder zu reduzieren.

Bei einem Mangel an G-6-PD sind die Erythrozyten infolge ungenügender NADPH-Bildung gegen eine oxidative Schädigung durch den von ihnen transportierten Sauerstoff nicht ausreichend geschützt. Zu signifikanter Hämolyse kommt es aber erst nach Einnahme bestimmter Pharmaka (Primaquin, Azetanilid, Sulfapyridin, Nitrofurantoin u.a.), nach Verzehr von Viciafava-Bohnen und bei fieberhaften Infekten. Aus oxidativ denaturiertem Hämoglobin entstehen dann membranschädigende Heinz-Körper, außerdem werden Membranproteine durch Peroxide angegriffen.

Der Mangel an 6-Phosphoglukonat-Dehydrogenase (6-PGD), des zweiten Enzyms auf dem Pentosephosphatweg, hat keine Erythrozytenschädigung zur Folge, weil durch die G-6-PD genügend NADPH produziert wird. Die sehr seltenen hereditären Defekte der Glutathionsynthese (der γGlutamyl-Cystein-Synthetase bzw. GSH-Synthetase) bewirken chronische hämolytische Anämien leichteren Grades, sind aber nicht auf die Erythrozyten beschränkt, sondern gehen mit neurologischen Manifestationen einher.

Klinik. Der Mangel an G-6-PD manifestiert sich in folgenden 3 Krankheitsbildern:

- **Akute hämolytische Anämie:** Stets induziert durch Pharmaka, Bohnen oder Infekte. Die Schweregrade reichen von leichter Anämie mit schwachem Ikterus, die einige Tage Bettruhe erfordert, bis zur lebensbedrohlichen hämolytischen Krise mit transfusionsbedürftiger Anämie und akutem Nierenversagen durch massive Hämoglobinämie. Das Zusammentreffen von Ikterus und Hämoglobinurie (d.h. intra- und extravaskulärer Hämolyse) ist diagnostisch wegweisend.
- **Chronische nicht sphärozytäre hämolytische Anämie:** Entsteht durch seltene Varianten der G-6-PD, die so wenig aktiv sind, dass es schon unter normalen Verhältnissen zur Verkürzung der Erythrozytenlebensdauer mit kompensatorischer Erythropoesesteigerung kommt. Meistens besteht eine Splenomegalie. Die Anämie bleibt in der Regel kompensiert, doch sind die Patienten durch akute hämolytische Schübe gefährdet.
- **Icterus neonatorum:** Der Neugeborenenikterus ist bei G-6-PD-Mangel ungewöhnlich schwer und lang dauernd.

Diagnostik. Bei Männern und homozygoten Frauen genügt ein Screening-Test für die G-6-PD (UV-Fluoreszenztest, Askorbat-Zyanid-Test). Bei heterozygoten Merkmalsträgerinnen ist eine spektrophotometrische Bestimmung der G-6-PD-Aktivität erforderlich.

Therapie. Im hämolytischen Schub große Trinkmengen oder Infusionen zur Anurieprophylaxe. Bluttransfusionen nur bei schwerer Anämie. Von größter Bedeutung ist die Vermeidung der auslösenden Noxen.

Mangel an glykolytischen Enzymen

Genetik und Pathogenese. Durch anaerobe Glykolyse deckt der Erythrozyt 90% seines Energiebedarfs. Bei hereditärem Mangel der einzelnen daran beteiligten Enzyme ist die Energiegewinnung in Form des ATP und die Bereitstellung des reduzierenden Cofaktors NADH herabgesetzt. Der Erbgang der Enzymdefekte ist autosomal-rezessiv, mit Ausnahme des Phosphoglyzeratkinase-Mangels, der X-chromosomal übertragen wird. Generell erkranken nur die homozygoten oder doppelt heterozygoten Merkmalsträger, am Phosphoglyzeratkinase-Mangel ausschließlich Männer. Der partielle Enzymmangel der Heterozygoten bleibt asymptomatisch. Der Krankheitsbeginn liegt überwiegend im frühen oder späten Kindesalter. Die Retikulozyten bilden zu Beginn noch reichlich ATP, da sie Glukose oxidativ abbauen können. Wenn später die ATP-Produktion unter den Bedarf für die Na^+/K^+-Pumpe der Zellmembran sinkt, verlieren die Erythrozyten mehr Kalium als sie an Natrium aufnehmen. Die Folge ist ein osmotischer Wasserentzug, durch den die Zellen schrumpfen, Stechapfelform annehmen und an Plastizität verlieren. Sie fallen dann einer vorzeitigen Phagozytose in Leber und Milz anheim. Zum Teil zerfallen sie auch in der Blutbahn.

Pyruvatkinasemangel

Vorkommen und Häufigkeit. Häufigste Form der glykolytischen Enzymanomalien (Anteil 95%) und weltweit verbreitet. In Deutschland und den USA sind 1% der Bevölkerung heterogene Merkmalsträger.

Pathogenese. Der Pyruvtkinasedefekt betrifft die Erythrozyten selektiv.

Klinik. Der klinische Schweregrad variiert zwischen bedrohlichem Icterus neonatorum und einem voll kompensierten hämolytischen Prozess, der erst im Erwachsenenalter entdeckt wird. In der Mehrzahl sind Kleinkinder betroffen. Sie haben meistens höhergradige, auch transfusionsbedürftige Anämien (Hb 4–10 g/dl) mit Stechapfelerythrozyten im Blutausstrich, Retikulozytose, Ikterus und Splenomegalie. Der enzymatische Block bewirkt einen Anstieg des 2,3 Diphosphoglyzerats, das die Dissoziationskurve des Oxihämoglobins nach rechts verschiebt und so die Symptome der Anämie mildert.

7

Diagnostik. Als Screeningtest dient die Bestimmung des NADH-Verbrauchs einer Blutprobe (mit UV-Licht), der bei ungenügender Pyruvatbildung reduziert ist. Zur Sicherung der Diagnose bedarf es einer quantitativen Aktivitätsmessung der PK.

Therapie. Nur in den schweren Fällen ist die Splenektomie indiziert; ihr Effekt ist aber nicht so gut wie bei der hereditären Sphärozytose.

Weitere glykolytische Enzymdefekte

Jedes der am anaeroben Glukoseabbau beteiligten Enzyme kann von einem hereditären Defekt betroffen sein. Relativ häufig sind der Mangel an Glukosephosphat-Isomerase (GPI, Anteil 4%), Phosphofruktokinase (PFK) und Triosephosphat-Isomerase (TPI). Wenn der genetische Defekt nicht nur die Isoenzyme der Erythrozyten betrifft, treten neben der hämolytischen Anämie noch andere Organmanifestationen auf, beim PFK-Mangel eine Muskelglykogenose, beim TPI-Mangel eine neuromuskuläre Erkrankung.

7.2.13 Hämoglobinopathien

Es sind über 400 genetisch bedingte Varianten des Hämoglobinmoleküls bekannt. Sie unterscheiden sich vom normalen Hämoglobin in der Primärstruktur einer ihrer 4 Globinketten. Bei den meisten der abnormen Hämoglobine ist nur eine Aminosäure gegen eine andere ausgetauscht. In kleiner Zahl kommen 2 Aminosäuresubstitutionen, Deletionen, Kettenverlängerungen und Kettenfusionen vor. Mit Abstand am häufigsten ist die β-Kette betroffen, gefolgt von der α-, δ- und γ-Kette. Viele der abnorm strukturierten Hämoglobine verhalten sich in funktioneller Hinsicht normal, andere führen durch ihre qualitativen Veränderungen zu Krankheiten. Zur den pathogenen Eigenschaften gehören:

- **Aggregation des desoxygenierten Hämoglobins:** Sichelzellhämoglobin (HbS).
- **Instabilität des Hämoglobins:** Hämoglobin C (HbC) kristallisiert im oxygenierten Zustand, andere Varianten denaturieren im Blut und präzipitieren zu Heinz-Körpern. Einige tendieren zur Transformation in Methämoglobin, das keinen Sauerstoff transportiert.
- **Erhöhte O_2-Affinität des Hämoglobins:** Hb-Zürich und andere Varianten haben eine nach links verschobene O_2-Dissoziationskurve und geben deshalb im Gewebe weniger Sauerstoff ab. Die Folge ist eine kompensatorische Polyzythämie.
- **Verminderte O_2-Affinität des Hämoglobins:** Bei Varianten wie Hb-Kansas, Hb-Torino u.a. ist die O_2-Dissoziationskurve nach rechts verschoben. Im Kapillarblut entsteht deshalb mehr desoxygeniertes Blut und im Gewebe ein erhöhter pO_2. Die Konsequenzen sind Zyanose und Erythropoesedrosselung mit leichter Anämie.

Der Erbgang der Hämoglobinopathien ist autosomal-codominant, d.h., die Genprodukte des normalen und des abnormen Allels werden nebeneinander gebildet. Bei den doppelt heterozygoten Formen sind es die Genprodukte von 2 differenten abnormen Allelen. Homozygote Merkmalsträger haben in ihren Erythrozyten nur das abnorme Hämoglobin.

Sichelzellkrankheit

Genetik. Prototyp der Sichelzellkrankheit ist die durch Homozygotie für das abnorme Hämoglobin S verursachte Sichelzellanämie (Hb-SS-Krankheit). Das Hb S besitzt eine variante β-Kette (Substitution von Valin für Glutaminsäure in Position 6). Heterozygote für Hb S sind gewöhnlich symptomlos, da sie zu je 50% Hb S und Hb A produzieren. Zu einer schwächer ausgeprägten Sichelzellkrankheit kommt es, wenn bei doppelt Heterozygoten ein Hb-S-Gen mit einem Gen für Hb C, Hb D, Hb E oder einem β^+-Thalassämie-Gen zusammentrifft, während die Kombination Hb-S- und β^o-Thalassämie-Gen ein schweres Krankheitsbild hervorruft.

Vorkommen und Häufigkeit. Hauptverbreitungsgebiet des Hb-S-Gens ist das tropische Afrika mit Prävalenzen zwischen 20 und 40%. Es wird auch im Nahen und Mittleren Osten und unter den Schwarzen in den USA häufig angetroffen, bei der weißen Bevölkerung jedoch extrem selten. Offenbar ist mit dem Hb S in Malariagebieten ein Selektionsvorteil verbunden. Eine der möglichen Erklärungen ist, dass nach dem Befall der Erythrozyten mit P. falciparum schnell ein Sauerstoffmangel durch den Plasmodiumstoffwechsel entsteht, der zum Sicheln und zur beschleunigten Elimination der Erythrozyten durch die Milz führt.

Pathogenese. Die Sichelung der Erythrozyten (Abb. 7.26) beginnt nach der Deoxygenierung des Hb S beim venösen pO_2 von

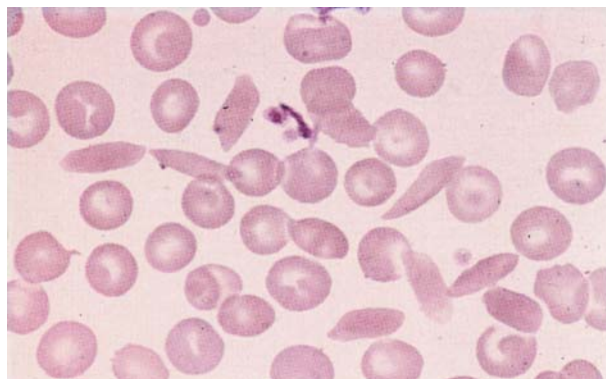


Abb. 7.26. Sichelzellanämie. Typische Sichelzellen im Blutausstrich (aus Löffler et al. Atlas der klinischen Hämatologie. 6. Aufl., Springer, Berlin 2004)

40 mmHg, allerdings etwas verzögert, da sich zunächst ein Kondensationskern aus aggregiertem Hb S bilden muss. Deshalb gelangen über 80% der Erythrozyten ungesichelt in die Lunge zurück, wo Aggregation und Sichelung durch die Reoxygenierung des Hb S aufgehoben werden. Durch wiederholte Sichelung entstehen irreversible Sichelzellen (ISC) mit geschädigter Membran, die zu einem Drittel intravaskulär und zu zwei Dritteln extravaskulär einer beschleunigten Hämolyse anheim fallen. Die Sichelzellen im Blutausstrich repräsentieren die irreversiblen Formen und sind ein Gradmesser für die Schwere der Erkrankung. Begünstigt ist die Sichelung in Organen mit vaskulärer Stase (Milzsinus) oder niedrigem pH und hoher Osmolarität (Nierenmark), ferner bei jedem Absinken des venösen pO_2 (durch Pneumonie, respiratorische Insuffizienz, Herzinsuffizienz, O_2-Mangelatmung, Höhenluft, Narkose). Sichelzellen verlangsamen den Blutstrom, da sie verstärkt am Endothel haften und die Viskosität des Blutes erhöhen. Jede Stase wiederum intensiviert durch Deoxygenierung des Hb S die Sichelung der Erythrozyten. Über diesen Circulus vitiosus kommt es durch Okklusion der Mikrozirkulation zu den ischämischen Krisen und Infarzierungen, die für das Krankheitsbild charakteristisch sind. Endotheladhärenz der Sichelzellen und Mikrozirkulationsstörungen nehmen bei erhöhten Fibrinogenkonzentrationen und anderen entzündungsbedingten Verschiebungen der Plasmaproteine zu.

Klinik. Die Symptome beginnen erst mehrere Monate nach der Geburt, da die Erythrozyten zunächst noch Hb F enthalten, das die Sichelung hemmt. Bei doppelt heterozygoten Genotypen kann sich die klinische Manifestation bis zur Adoleszenz verzögern. Das Krankheitsbild ist durch eine chronische hämolytische Anämie und vasookklusive Krisen gekennzeichnet. Als Komplikation der Hämolyse kann es zu hämolytischen und aplastischen Episoden kommen. Stärker beeinträchtigt und gefährdet sind die Patienten jedoch durch ihre ischämischen Sichelzellkrisen und die damit verbundenen Infarzierungen. Zu diesen gehört die Zerstörung des Milzgewebes durch rezidivierende Mikroinfarkte (Autosplenektomie) in den ersten 3 Lebensjahren. Sie bewirkt eine bedrohliche Abwehrschwäche gegen bakterielle Infektionen und eine Erhöhung der Thrombozytenzahl (durch Wegfall der lienalen Pools).

Chronische hämolytische Anämie: Normochrome, normozytäre Anämie, Hb 5,5–9,5 g/dl. Erythrozytenlebensdauer 10–20 Tage, Retikulozytose von 8–12%, Hyperbilirubinämie, Splenomegalie, erythroblastische Hyperplasie des Knochenmarks. Megaloblastische Episoden bei Folsäuremangel. Aplastische Krisen, meistens durch Infektionen mit dem Parvo-Virus B19. Zurückhaltung großer Blutmengen in der Milz (lienale Sequestrationskrisen) mit plötzlichem Hb-Abfall bei vorhandener hochgradiger Splenomegalie. Myokardiale Schädigung durch Anämie und Hämosiderose.

Ischämische Sichelzellkrisen: Regionale, mit starken Schmerzen, Fieber und Leukozytose verbundene Mikroinfarkte durch Endstrombahnverstopfung mit Sichelzellen. **Hauptlokalisationen:** Brustkorb, (Lungeninfarkte und sekundäre Pneumonien), Hände und Füße (hand-foot-syndrome), lange Röhrenknochen und Gelenke, Abdomen (Mesenterialinfarkte), Zentralnervensystem (Auftreten von Insulten durch Verschlüsse der Hauptarterien auf der Basis von Endothelschäden, auch Aneurysmablutungen).

Chronische ischämische Organschäden: Papillennekrosen der Nieren mit Hämaturie und Hyposthenurie, Hepatomegalie, retinale Gefäßverschlüsse, Beingeschwüre, aseptische Knochennekrosen.

Infektionen: Pneumokokkenpneumonien und Meningitiden durch H. influenzae sind häufige Todesursachen.

Wachstums- und Entwicklungsstörungen: Kinder mit Sichelzellanämie bleiben im Wachstum zurück. Ihre Pubertät tritt verzögert ein. Den Wachstumsrückstand holen einige in der späten Adoleszenz auf.

Diagnostik. Nachweis von Hb S mittels Hämoglobinelektrophorese. Mikroskopischer Nachweis der Sichelung in einer Erythrozytensuspension unter seitlich mit Paraffin abgedichtetem Deckglas (Abb. 7.27). DNA-Analysen mit Zellen aus der Amnionflüssigkeit ermöglichen eine pränatale Diagnose.

Therapie und Prognose. In der Sichelzellkrise O_2-Inhalation, Hydratation, Analgetika, in schweren Fällen Austauschtransfusionen. Infektionsprophylaxe mit Pneumokokkenvakzine, bei Infektionen hochdosierte Antibiotika. Erythrozytentransfusionen bei höhergradiger Anämie, auch vor Operationen. Hydroxyharnstoff führt durch Induktion von Hb F zu hämatologischen Verbesserungen. Kurativ ist nur die allogene Stammzellentransplantation. Der klinische Verlauf ist außerordentlich variabel, z.T.

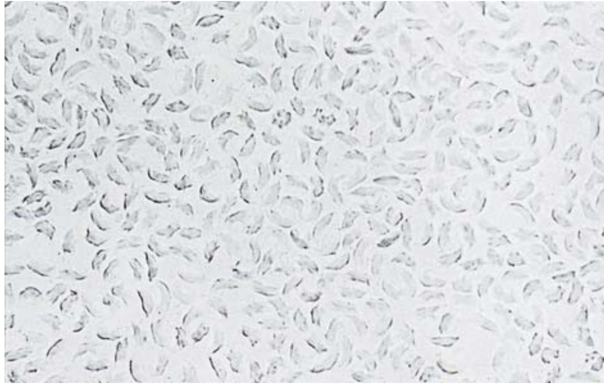


Abb. 7.27. Sichelzellanämie. Sicheltest mit Natriummetabisulfit (aus Löffler et al. Atlas der klinischen Hämatologie. 6. Aufl., Springer, Berlin 2004)

in Abhängigkeit von der Hb-F-Produktion. Bei Schwangerschaften besteht ein hohes mütterliches Risiko. In der Dritten Welt sterben die meisten Kinder vor der Pubertät. Bei optimaler Behandlung kann das Erwachsenenalter erreicht werden.

Hämoglobin-C-Krankheit

Chronische hämolytische Anämie mit Milzschwellung und leichten klinischen Symptomen, die häufig nur zufällig erkannt wird. Hb C ist eine β-Kettenvariante mit Substitution von Lysin für Glutaminsäure in Position 6. Erythrozytenlebensdauer 30–35 Tage, beschleunigter Abbau in der Milz infolge intrazellulärer Bildung von Hämoglobinkristallen und Heinz-Körpern. Die O_2-Affinität ist herabgesetzt und damit auch die Stimulation der Erythropoetinproduktion. Die Anämie ist leicht (Hb 8–12 g/dl), die Retikulozytenzahl mäßig erhöht (2–6%). Der Blutausstrich zeigt zu 90% Targetzellen, auch einige Sphärozyten. Verstärkung der Hämolyse bei Infektionen. Heterozygote (40% Hb C, 60% Hb A) sind asymptomatisch. Diagnose durch Hämoglobinelektrophorese. Kommt überwiegend bei westafrikanischen Negern (Prävalenz des Hb C-Gen 17–28%) vor. Keine spezifische Behandlungsmöglichkeit. Gute Prognose.

Hämoglobin-E-Krankheit

Das Hb E, eine β-Kettenvariante, ist nach dem Hb S das zweithäufigste abnorme Hämoglobin. Die Strukturänderung bedingt zweierlei, eine verminderte Stabilität des oxygenierten Hb-E-Moleküls und eine abnorme Prozessierung der mRNA mit quantitativer Minderproduktion der abnormen β-Kette. Homozygote Merkmalsträger haben eine ausprägte hypochrome Mikrozytose bei erhöhter Erythrozytenzahl, aber keine Anämie. Bei den Heterozygoten ist die Mikrozytose geringer. Hauptverbreitungsgebiet ist Südostasien. Relativ oft kommt dort die kombinierte Heterozygotie von Hb E und β-Thalassämie vor, die klinisch einer homozygoten β-Thalassämie gleicht.

Hämolytische Anämien durch instabile Hämoglobine

Genetik. Bisher konnten 125 instabile Hämoglobinvarianten erfasst werden. Sie verursachen hämolytische Anämien unterschiedlichen Schweregrades, die früher als hereditäre hämolytische Heinz-Körper-Anämien bezeichnet wurden. Der Erbgang ist autosomal-dominant. Das abnorme Hämoglobin wird von den heterozygoten Merkmalsträgern voll exprimiert. Homozygote Genotypen scheinen bei diesen insgesamt seltenen Erbleiden nicht vorzukommen. Wiederholt hatten betroffene Individuen nachweislich gesunde Eltern. In solchen Fällen sind De-novo-Mutationen anzunehmen.

Vorkommen und Häufigkeit. Trotz der Vielzahl ihrer Varianten sind die instabilen Hämoglobine insgesamt sehr selten. Das Hb Köln wird weltweit angetroffen, das Hb Hammersmith in Großbritannien, China und Japan. Die meisten Beobachtungen betreffen einzelne Individuen oder Familien.

Pathogenese. Die molekularen Defekte entstehen durch den Einbau einer falschen Aminosäure in die α- oder β-Globinkette. Mit der Primärstruktur werden auch Sekundär-, Tertiär- und Quartärstruktur verändert. Daraus resultieren u.a. Lockerungen der Häm-Globin-Bindung mit erhöhter Oxidationsanfälligkeit des Häms und ein schwächerer Zusammenhalt der Ketten in den Dimeren und Tetrameren. Die so modifizierten Hämoglobinmoleküle tendieren zur Ausfällung in Form der Heinz-Körper. Unabhängig davon kommt es in der Erythrozytenmembran zu oxidativen Läsionen mit Aggregation von Spektrin. Beide Komponenten reduzieren die Erythrozytenlebensdauer deutlich.

Klinik. Die instabilen Varianten des Hämoglobins können leichte, mittelschwere und schwere hämolytische Syndrome verursachen. Differenzialdiagnostisch sind sie bei allen kongenitalen nichtsphärozytären hämolytischen Anämien in Betracht zu ziehen. Die leichten Verlaufsformen überwiegen. Sulfonamide, andere Oxidanzien und Fieber führen in vielen Fällen zu hämolytischen Schüben. Heinz-Körper werden im Blutausstrich nur bei Splenektomierten in größerer Zahl gefunden.

Diagnostik. Zum Screening auf instabile Hämoglobine eignen sich der Isopropanol- und der Hitzestabilitätstest.

Therapie. Die Splenektomie ist bei signifikanter Hämolyse indiziert, bringt aber in den schwersten Fällen wenig Erleichterung, weil stark abnorme Erythrozyten auch von der Leber eliminiert werden.

Hämoglobinopathien mit Erythrozytose

Diverse Hämoglobinvarianten, die weltweit, aber selten vorkommen, zeichnen sich durch eine erhöhte Sauerstoffaffinität aus. Sie werden autosomal dominant vererbt, nur im heterozygoten Status angetroffen und erreichen am Gesamthämoglobin einen Anteil von 50%. Die festere Sauerstoffbindung erleichtert die Sauer-

stoffaufnahme in der Lunge und erschwert die Sauerstoffabgabe im Gewebe. Die Folge ist eine kompensatorische Erythrozytose. Das abnorme Hämoglobin lässt sich elektrophoretisch erfassen. Eine Hämoglobinanomalie gilt es auszuschließen, wenn bei einer Erythrozytose kein Hinweis auf eine andere sekundäre oder eine primäre Polyzythämie besteht. Bei Hämatokritwerten über 55% sind Aderlässe angezeigt. Die Prognose ist gut.

Hämoglobinopathien mit Zyanose

Einige autosomal-dominant erbliche Hämoglobinvarianten haben eine verminderte Sauerstoffaffinität. Da sie an das Gewebe mehr Sauerstoff abgeben, ist die Konzentration des desoxygenierten Hämoglobins in den Kapillaren erhöht. Die Patienten sehen folglich zyanotisch aus, haben aber keine gesundheitlichen Probleme.

Zur Zyanose führen auch Hämoglobinmutanten, die leicht in Methämoglobin übergehen und die Gruppenbezeichnung M-Hämoglobine erhalten haben. Die Methämoglobinämie wird durch Sulfonamide verstärkt und geht mit einer leichten hämolytischen Anämie einher.

7.2.14 Traumatische hämolytische Anämien

Marschhämoglobinurie

Traumatische Zerstörung der Erythrozyten bei langen Märschen und Langlauf. Ort der Schädigung sind die auf harter Unterlage aufprallenden Fußsohlen. Die mechanische Hämolyse erfolgt intravaskulär und manifestiert sich deshalb in Hämoglobinämie, Hämoglobinurie und Hämosiderinurie. Die Serum-LDH steigt an. Zur stärkeren Anämie kommt es nicht.

Traumatische kardiale hämolytische Anämie

Erythrozytenzerstörung an Herzklappenprothesen durch Scherkräfte und Prothesenmaterial. Die intravaskuläre Hämolyse führt zur Hämosiderinurie mit renalen Eisenverlusten und nicht selten zur Hyposiderinämie. Die Retikulozytenzahl ist erhöht, die Erythropoese gesteigert. Gradmesser der Hämolyse ist die Serum-LDH. In schweren Fällen kann das Hb unter 10 g/dl sinken. Zur Abhilfe muss dann die oft dehiszente Prothese gewechselt werden. Eisensubstitution nach Bedarf.

Mikroangiopathische hämolytische Anämie

Bei Krankheitsprozessen mit intravaskulärer Gerinnung werden die Erythrozyten in den Arteriolen und kleinen Arterien von feinsten Fibrinsträngen durchtrennt. Es entstehen bizarr geformte Fragmentozyten, die schnell der Hämolyse anheim fallen. Anämie, Hämoglobinämie, Hyperbilirubinämie und Retikulozytose sind die Folgen. Das klinische Bild wird von der Grundkrankheit bestimmt. Eine mikroangiopathische Hämolyse kommt bei gramnegativer Sepsis (hämolytisch-urämisches Syndrom), Vaskulitiden, akuter Glomerulonephritis, Präeklampsie, Karzinomatosen, Promyelozytenleukämie und kavernösen Hämangiomen vor.

7.2.15 Hämolytische Anämien durch exogene Noxen

Hämolytische Anämien durch chemische Noxen

Arsenwasserstoff: Exposition beim Schmelzen und Reinigen von Metallen. Massive intravaskuläre Hämolyse durch Reaktion des AsH_3 mit den Sulfhydrylgruppen in der Zellmembran. Die Betroffenen werden dyspnoisch und zyanotisch, später auch ikterisch. Es kommt zu einer erheblichen Anämie und Hämoglobinurie.

Blei: Bei akuter Bleiintoxikation hämolytische Krisen mit hochgradiger Anämie und Hämoglobinurie durch Schädigung der Erythrozytenmembran (Hemmung der Kationenpumpe). Die chronische Bleivergiftung führt zu einer normozytären, leicht hypochromen Anämie mit basophil getüpfelten Erythrozyten und Retikulozytenvermehrung. Das Blei hemmt die Hämsynthese auf mehreren Stufen und verkürzt die Erythrozytenlebensdauer. Indikatoren der Bleiintoxikation sind ein Anstieg des freien Protoporphyrins in den Erythrozyten und die vermehrte Ausscheidung von d-Aminolävulinsäure und Koproporphyrin III im Harn.

Kupfer: Verantwortlich für die hämolytische Anämie bei der hereditären Wilson-Krankheit (hepatolentikuläre Degeneration), die sich zwischen dem 15. und 25. Lebensjahr manifestiert und durch das Zusammentreffen einer starken intravaskulären Hämolyse mit einer schweren Leberschädigung gekennzeichnet ist. Direktes und indirektes Bilirubin sind erhöht, Transaminasen und alkalische Phosphatase erniedrigt. Im Urin wird Hämoglobin ausgeschieden. Hämolyse durch Kupferintoxikation wurde nach suizidaler Einnahme von Kupfersulfat und bei der Hämodialyse unter Benutzung von Kupferrohren beobachtet. Kupfer oxidiert Hämoglobin, Glutathion und NADPH. Außerdem inaktiviert es die Enzyme des Glukoseabbaus.

Hämolytische Anämien durch thermische Schädigung

Hämolyse durch Hitzeeinwirkung ist bei Verbrennungen zweiten und dritten Schweregrades häufig. Oberhalb von 47 °C werden die Erythrozyten fragmentiert, sphärisch transformiert und schnell aus dem Blut eliminiert. Im Blutausstrich sind solche Zellen nachweisbar, wenn 15–65% der Körperoberfläche von der Verbrennung betroffen wurden.

Hämolytische Anämien durch Infektionen

Diverse Infektionskrankheiten gehen mit hämolytischen Anämien einher. Dabei findet entweder eine Invasion der Erythrozyten mit dem Krankheitserreger statt (Malaria, Babesiose, Bartonellosis) oder eine toxische oder sekundär immunologische Erythrozytenschädigung (Clostridien-Sepsis, Sepsis mit grampositiven und gramnegativen Bakterien, Leptospirosen, Salmonellen). Die Hämolyse erfolgt teils intra-, teils extravaskulär.

7.2.16 Immunhämolytische Anämien

Autoimmunhämolytische Anämien durch Wärmeantikörper

Vorkommen und Häufigkeit. Die mit einer Prävalenz von 1:100.000 seltene Krankheit kommt in jedem Lebensalter vor, am häufigsten nach dem 40. Lebensjahr. In 30% der Fälle handelt es sich um die idiopathische Form. Von den sekundären Formen entfallen 40% auf chronische lymphatische Leukämien und Lymphome.

Ätiologie und Pathogenese. Man unterscheidet idiopathische und sekundäre autoimmunhämolytische Anämien. Erstere entstehen ohne erkennbare Ursache, letztere als Begleiterscheinung verschiedener Grundkrankheiten, die mit weiteren Autoimmunphänomenen einhergehen können (Lupus erythematodes und andere Kollagenosen, chronische lymphatische Leukämien, Lymphome, Virusinfektionen, Defektimmunopathien) oder als Reaktion auf einige Pharmaka (α-Methyldopa u.a.). Wie es zur Antikörperbildung gegen die eigenen Erythrozyten kommt, ist noch weitgehend unklar. Sie stellt wie alle Autoimmunprozesse eine Durchbrechung der natürlichen immunologischen Toleranz gegen körpereigene Gewebe dar, auf die im Kapitel Autoimmunkrankheiten (► Kap. 8.4) näher eingegangen wird.

Wärmereaktive Autoantikörper werden bei Körpertemperatur (37 °C) von den Erythrozyten gebunden. Pathogen sind nur solche, die mit Komplement reagieren. Sie gehören überwiegend der Klasse IgG an und aktivieren an der Erythrozytenoberfläche die Komplementkomponente C3b. Die Kombination von IgG und C3b an der Zellmembran induziert eine schnelle Phagozytose der Erythrozyten durch die Makrophagen, die mit Rezeptoren für die Fc-Portion des IgG und für den Komplementfaktor C3b ausgestattet sind. Die Elimination erfolgt hauptsächlich in der Milz, doch kommt es gelegentlich auch zur intravaskulären Hämolyse.

Klinik. Meistens schleichender Beginn und leichte bis mittelschwere Anämiebeschwerden bei der idiopathischen Form. Akute Episoden mit ausgeprägter Hämolyse hauptsächlich nach Infekten. Bei den sekundären Formen Überlagerung der Symptome mit denen der Grundkrankheit. Splenomegalie in 85%, Hepatomegalie und Ikterus in 20% der Fälle. Hämoglobin und Hämatokrit variieren mit dem Schweregrad der Hämolyse. Retikulozyten meistens vermehrt. Die vielen jungen Erythrozyten bewirken eine leichte Makrozytose. Serumbilirubin auf 2,5–5 mg/dl erhöht. Bei chronischem Verlauf Hämosiderinämie und Eisenmangel möglich.

Diagnostik. Beweisend ist der positive Ausfall des direkten Antiglobulin-Tests nach Coombs. Dabei werden die mit Antikörpern besetzten Erythrozyten durch ein Antiserum gegen humanes Gammaglobulin zur Agglutination gebracht. Auf analoge Weise lassen sich am Erythrozyten fixierte Komplementkomponenten nachweisen. Überschüssige Antikörper werden mit dem indirekten Antiglobulin-Test erfasst. Der Coombs-Test kann durch einen Enzym-Immun-Assay in seiner Empfindlichkeit noch gesteigert werden.

Therapie. Prednison in hoher Initialdosis (60–80 mg/Tag), dann allmählich auf die niedrigst mögliche Erhaltungsdosis zurückgehen. In refraktären Fällen Immunsuppression mit Azathioprin oder Cyclophosphamid. Bei bedrohlicher Hämolyse sind initial Erythrozytentransfusionen erforderlich.

Autoimmunhämolytische Anämien durch Kälteantikörper

Kälteagglutininkrankheit

Das Krankheitsbild entsteht durch kältereaktive Antikörper der Klasse IgM, die sowohl hämolysierend als auch hämagglutinierend wirken, und tritt in 2 Varianten auf. Bei der einen sind die Antikörper monoklonalen, bei er anderen polyklonalen Ursprungs. Die erste Variante bezeichnet man als idiopathische Form, wenn außer dem abnormen Zellklon, der den Antikörper produziert, keine Zeichen einer Krankheit vorliegen. Sie ist zweifellos neoplastischer Natur und tendiert dazu, in eine Makroglobulinämie Waldenström überzugehen, mit der sie von Anfang an assoziiert sein kann. Monoklonale Kältagglutinine werden auch bei Lymphomen, chronischer lymphatischer Leukämie, Myelomen und gelegentlich bei nichthämatologischen Malignomen beobachtet. Die polyklonale Variante ist eine Sekundärerscheinung, die am häufigsten bei Mykoplasmapneumonien vorkommt, aber auch bei anderen Infektionskrankheiten (Mononukleose, Mumps, Zytomegalievirusinfektion, Listeriose, subakuter bakterieller Endokarditis, Syphilis, Malaria) und bei Kollagenosen.

Pathogenese. Kälteantikörper werden erst bei Temperaturen unter 32 °C von den Erythrozyten gebunden, wobei die fixierte Menge und die agglutinierende Wirkung mit der Abkühlung zunehmen und zwischen 0 und 5 °C das Optimum erreichen. Die Hämolyse wird von den Antikörpern nicht direkt vollzogen, sondern über eine Aktivierung des Komplementsystems, die oberhalb von 14 °C beginnt und mit steigender Temperatur an Intensität gewinnt. Bei vollständiger Komplementaktivierung kommt es zur intravaskulären Hämolyse. Häufiger ist eine partielle Aktivierung, die sich auf die früh reagierenden Komponenten beschränkt und zur Bindung opsonierender Faktoren (C3b, C3bi) an der Zelloberfläche führt. Die so markierten Erythrozyten werden dann extravaskulär, vor allem durch die Makrophagen der Leber, beschleunigt abgebaut. Bei hochtitrigen Kältantikörpern genügen Temperaturen von 28–30 °C in den oberflächlichen Gefäßen der Akren, um eine Agglutination der Erythrozyten mit Stase und Zyanose sowie eine Hämolyse zu induzieren. Stärkere Abkühlung intensiviert diese Effekte und lässt sie auch bei schwächeren Antikörpertitern auftreten.

Klinik. Akrozyanose und Raynaud-Syndrom an Fingern und Zehen durch Zirkulationsstörungen in den Hautgefäßen. Akute hämolytische Schübe mit Anämie, Hämoglobinurie oder chroni-

sche Hämolysezeichen wie Hyperbilirubinämie, Retikulozytose und Splenomegalie. Hinzu kommen die Manifestationen der jeweiligen Grundkrankheit.

Diagnostik. Kältagglutinine agglutinieren gewaschene Erythrozyten bei Temperaturen zwischen 0 und 5 °C mit Titern von 1:10.000 bis 1:1.000.000. Normales Plasma hat Titer bis 1:32. Das zu untersuchende Plasma muss aus warmem Blut abgetrennt werden. Der direkte Coombs-Test ist nur mit Antikomplementseren positiv, da die Antikörper beim Waschen eluiert werden.

Therapie. Symptomatische Besserung durch Warmhalten. Bei der idiopathischen Form und den lymphatischen Systemerkrankungen kommen Zytostatika in Betracht. Glukokortikoide und Splenektomie haben sich nicht bewährt. Transfusionen bei bedrohlichem Hb-Abfall nur mit gewaschenen Erythrozyten. Postinfektiöse Fälle heilen spontan ab.

Paroxysmale Kältehämoglobinurie

Sehr seltene Form der intravaskulären Hämolyse durch nichtagglutinierende kältereaktive Autoantikörper der Klasse IgG (Typ Donath-Landsteiner). Nur bei Temperaturen unter 20 °C findet eine Antikörperbindung an die Erythrozyten und eine Aktivierung der früheren Komplementkomponenten (C3b) statt. Wird das Blut dann in der zentralen Zirkulation auf 37 °C erwärmt, kommt es zur kompletten Komplementaktivierung mit einer intensiven intravaskulären Hämolyse, die eine deutlich Hämoglobinurie zur Folge hat. Das Krankheitsbild wurde früher hauptsächlich bei kongenitaler und tertiärer Lues beobachtet. Heute kommt es am ehesten bei Kindern nach Virusinfekten vor. Die Antikörper sind stets polyklonalen Ursprungs.

Medikamentös induzierte immunhämolytische Anämien

Immunhämolytische Anämie durch Drogenadsorption (Penicillintyp)

Die drogenspezifischen Antikörper reagieren mit fest an die Erythrozyten adsorbierter Droge, nicht mit Membranstrukturen der Zelle. Bei der Bildung dieser Antikörper wirken die Drogen oder ihre Spaltprodukte als Hapten, das erst durch die Bindung an ein Plasmaprotein immunogen wird. Die Elimination der Erythrozyten erfolgt überwiegend durch antikörpervermittelte Phagozytose in der Milz. Es kommt aber auch der Mechanismus der antikörperabhängigen zellvermittelten Zytotoxizität vor.

Immunhämolytische Anämie vom Immunkomplextyp (Stibophen-Typ)

Antikörper gegen Stibophen (Antimonpräparat gegen Schistosomiasis) reagieren zunächst mit einem Komplex, der aus Stilben und einem löslichen Plasmaprotein besteht. Der aus diesen drei Komponenten zusammengesetzte Antigen-Antikörper-Komplex wird dann mit großer Affinität von den Erythrozyten gebunden und bewirkt eine komplette Komplementaktivierung, die zur intravaskulären Hämolyse und Hämoglobinurie führt.

Autoimmunhämolytische Anämie (α-Methyldopa-Typ)

Nach längerer Einnahme von α-Methyldopa (1–4 Jahre) bilden etwa 1% der Patienten Autoantikörper, die spezifisch mit Rh-Antigenen der Erythrozytenmembran reagieren, ohne eine Kreuzreaktion mit dem auslösenden Agens zu zeigen. Die meisten Patienten bilden gleichzeitig noch diverse andere Autoantikörper, z.B. antinukleäre Faktoren. Hier wird gewissermaßen im Modell die Induktion einer echten Autoimmunkrankheit durch ein exogenes Agens vorgeführt. Der pathogenetische Mechanismus ist bisher nicht geklärt. Das Phänomen legt aber die Vermutung nahe, dass weitere, bis jetzt als idiopathisch eingestufte Autoimmunprozesse ebenfalls eine exogene Ursache haben könnten. Die hämolytische Anämie der Patienten ist im Allgemeinen leicht. Der Antiglobulintest fällt stets positiv aus. Nach Absetzen des Medikamentes geht der Antikörpertiter zurück, doch wird der Antiglobulintest erst nach Monaten oder einigen Jahren negativ. In schweren Fällen sind Glukokortikoide indiziert.

7.2.17 Hypersplenismus

Definition. Zytopenische Krankheitszustände (Anämie, Leukopenie, Thrombopenie oder Panzytopenie) mit kompensatorischer Knochenmarkhyperplasie durch Milztumoren unterschiedlicher Ursache.

Ätiologie.
Entzündliche Splenomegalie: Vermehrung und Aktivierung der Makrophagen zur Elimination von Krankheitserregern, Proliferation antikörperproduzierender Lymphozyten nach Stimulation durch Antigene. Vorkommen bei Tuberkulose, Lues, Felty-Syndrom, Sarkoidose, Malaria und anderen Protozoenerkrankungen.

Hyperplastische Splenomegalie: Arbeitshypertrophie bei der Elimination abnormer Blutzellen oder extramedullärer Hämatopoese. Vorkommen: perniziöse Anämie, Thalassämie, Hämoglobinopathien, Lupus erythematodes, Myelofibrose, thrombopenische Purpura, Polycythaemia vera, idiopathische lienale Panzytopenie.

Kongestive Splenomegalie: Bei venösen Abflussbehinderungen durch Milzvenenverschluss (Thrombose, Pankreastumoren), Pfortaderthrombose, Leberzirrhose oder Herzinsuffizienz.

Infiltrative Splenomegalie: Bei Speicherkrankheiten (Morbus Gaucher, Niemann-Pick-Krankheit, Amyloidose, diabetische Hyperlipidämie, Gargoylismus).

Zysten und Neoplasien: Hämangiome, Harmartome, Dermoidzytsen, Lymphogranulomatose, Non-Hodgkin-Lymphome, Leukämien, metastasierende Tumoren.
Pathogenese.

Zurückhaltung der Blutzellen: Die Stagnation in der roten Pulpa führt zur Sequestration der Erythrozyten, evtl. auch zu Membranschäden mit Verkürzung der Lebensdauer. Da das Plasmavolumen entsprechend der zurückgehaltenen Erythrozytenmasse zu-

nimmt, kommt es zu einer Verdünnungsanämie. Leukopenie und Thrombopenie resultieren aus der Vergrößerung des lienalen Pools dieser Zellen. Der Leukozytenabbau ist nur bei bestimmten Krankheiten gesteigert (Felty-Syndrom). Adrenalin mobilisiert den Thrombozytenpool.

Makrophagenaktivierung: Die Aktivitätssteigerung der Makrophagen erhöht ihr Zerstörungspotenzial und scheint die Diskriminierung von normalen und lädierten Zellen zu beeinträchtigen.

Klinik. Völlegefühl und Schmerzen im linken Oberbauch bei großen Milztumoren. Die vergrößerte Milz ist stets zu tasten und kann sonographisch vermessen werden. Bei kongestiver Splenomegalie bestehen oft Ösophagusvarizen, aus denen es blutet. Hb meistens <12 g/dl, Leukozyten <4.000/mm^3, Thrombozyten <120.000/mm^3. Knochenmarkpunktat oft vermehrt zellreich als Hinweis auf kompensatorische Hyperplasie. Die Sequestration kann mit Cr-markierten Erythrozyten und Thrombozyten über der Milz direkt gemessen werden. Bei unklaren Milztumoren ist eine Biopsie indiziert.

7

Therapie. Splenektomie bei hereditärer Sphärozytose, idiopathischer thrombopenischer Purpura, therapierefraktären erworbenen hämolytischen Anämien und in ausgewählten Fällen von kongestiver Splenomegalie. Die Indikation kann auch bei den anderen Formen der Splenomegalie indiziert sein. Risiken: Postoperative thromboembolische Komplikationen, erhöhte Anfälligkeit für Pneumokkeninfektionen, allgemeines Operationsrisiko durch das Grundleiden.

7.2.18 Akute Blutungsanämie

Ursachen.
Blutungen nach außen: Äußere Verletzungen, Blutungen aus dem Nasenrachenraum, dem Ösophagus, dem Magen-Darm-Trakt, aus Bronchien, Lungen und dem Urogenitaltrakt.

Blutungen nach innen: Innere Verletzungen, Aneurysmablutungen, gastrointestinale Blutungen, Weichteilblutungen bei hämorrhagischen Diathesen, Hämatothorax u.a.

Pathophysiologie. Bei akuten Blutverlusten droht in erster Linie eine Destabilisierung des Kreislaufs durch den Abfall des zirkulierenden Blutvolumens und erst in zweiter Linie eine Störung des Sauerstofftransports durch das Absinken der Hämoglobinkonzentration.

Volumenmangel: Abnahme der zirkulierenden Blutmenge → Verminderung des venösen Rückflusses → Abfall des Herzzeitvolumens → Blutdruckabfall, Tachykardie durch reflektorische Sympathikusstimulation → Ischämie der Organe und Gewebe → Kreislaufschock.

Verminderung der Erythrozytenmasse: Hb-Abfall erst nach Wiederauffüllung des Blutvolumens durch Infusionen, bzw. Neubildung von Plasma. Die Anämie erschwert die Sauerstoffversorgung der Gewebe.

Kompensationsmechanismen:
- Vergrößerung des Herzminutenvolumens
- Vasokonstriktion in weniger sauerstoffabhängigen Organen (Haut, Nieren)
- Vasodilatation in sauerstoffbedürftigen Organen
- Retikulozytenausschwemmung
- Erythropeosesteigerung durch Erythropoetinausschüttung.

Klinik. Abhängig von der Größe des Blutverlustes:
- **10% des Blutvolumens (ca. 500 ml):** In der Regel symptomlos, bei Blutspendern gelegentlich vagovasale Synkopen.
- **20% (ca. 1000 ml):** In Ruhelage keine Symptome, Blutdruckabfall im Stehen, Tachykardie bei geringen Anstrengungen.
- **30% (ca. 1500 ml):** Leichte Ruhetachykardie, Halsvenen im Liegen nicht gefüllt, Blutdruckabfall im Stehen, starke Tachykardie bei geringer Belastung.
- **40% (ca. 2000 ml):** Bereits in Ruhelage Absinken des Herzminutenvolumens, des zentralen Venendrucks und des Blutdrucks unter den Normalwert. Ruhetachykardie, Hautblässe, Schweißabsonderung, psychomotorische Unruhe, beginnender Kreislaufschock.
- **50% (ca. 2500 ml):** Kreislaufschock, Exitus.

Diagnostik.
Blutbild: Hb-Konzentration zunächst normal, innerhalb von 1–3 Tagen dem Erythrozytenverlust entsprechend absinkend. Erster Retikulozytenanstieg nach 1–2 Tagen durch Ausschwemmung, zweiter Anstieg nach 5–8 Tagen durch Neubildung. MCH und MCV normal, nur bei sekundärem Eisenmangel herabgesetzt. Leukozytenanstieg auf 10.000/mm^3 durch Mobilisierung des marginalen Pools. Reaktiver Thrombozytenanstieg bis zu 1.000.000/mm^3.

Therapie.
Blutstillung: Je nach Lokalisation und Ursache der Blutung.

Volumenersatz: Intravenöse Infusion isotonischer Salzlösung (Kochsalz- oder Ringer-Lösung) in zwei- bis vierfacher Menge des Blutverlustes, da sich die zugeführte Flüssigkeit auf das intra- und extravaskuläre Kompartiment verteilt. Dabei Kontrolle des zentralen Venendrucks, um eine Überdosierung zu vermeiden. Bei großen Blutverlusten sind Plasmaersatzmittel unentbehrlich, weil es zu einem transkapillären Übertritt von Proteinen in die interstitielle Flüssigkeit kommt. Zur Verfügung stehen 5%ige Humanalbuminlösung, Humanplasma, 6%ige Hydroxylstärke in physiologischer Kochsalzlösung, Dextranlösung 75 mit 0,9% NaCl und Gelatinelösung (Haemaccel®). Vollbluttransfusionen sind in der Regel nicht schnell genug verfügbar.

Erythrozytenersatz: Erythrozytentransfusionen bei hochgradiger Anämie, herabgesetzter Anämietoleranz und bei reduzier-

tem Allgemeinzustand, der keine baldige Regeneration des Blutbildes erwarten lässt. Proteinreiche Ernährung, Eisen- und Folsäuregaben zur Deckung des erhöhten Bedarfs.

7.3 Krankheiten der weißen Blutzellen

Krankheiten der weißen Blutzellen

Leukopenien
- Neutropenie
- Eosinopenie
- Basophilopenie
- Monozytopenie
- Lymphozytopenie

Agranulozytose

Leukozytosen
- Neutrophilie
- Eosinophilie
- Basophilie
- Monozytose
- Lymphozytose

7.3.1 Leukopenien

Neutropenie

Ätiologie und Pathogenese. Für ein Absinken der neutrophilen Granulozyten unter 1800/mm^3 kommen, einzeln oder kombiniert, folgende **Pathomechanismen** in Betracht:
- verminderte Produktion
- erschwerte Auswanderung aus dem Knochenmark
- gesteigerte periphere Utilisation
- exzessive Margination oder Adhäsion am Gefäßendothel.

Zu den **wichtigsten Ursachen** der Neutropenie gehören:
- **Infektionen:** Gramnegative bakterielle Infektionen (Utilisation und Endotheladhärenz), Tuberkulose, Bruzellose, Typhus, Malaria (Knochenmarksuppression und lienale Sequestration), Masern, Rikettiosen, Denguefieber (Endotheladhärenz), Virushepatitis, Mononukleose, AIDS (Befall der Progenitorzellen).
- **Dosisabhängige physikalische und chemische Noxen:** Ionisierende Strahlen, alkylierende Zytostatika, Antimetaboliten, Mitoseinhibitoren, Benzol, Alkoholismus.
- **Dosisunabhängige chemische Noxen:** Pharmaka aller Gruppen können bei individueller Disposition zur Proliferationshemmung und/oder Zerstörung der Neutrophilen führen. Die Schädigung erfolgt entweder über toxische, bei der Biotransformation entstehende Metaboliten (Idiosynkrasie) oder durch Antikörper, deren Bildung durch eine Haptenwirkung induziert wird (Allergie).
- **Autoantikörper:** Autoimmunneutropenien bei den Kollagenosen und der rheumatoiden Arthritis.
- **Hypersplenismus:** Sequestration und gesteigerter Abbau bei Splenomegalien unterschiedlicher Ursache.
- **Eiweiß- und Vitaminmangel:** Unterernährung, Mangel an Folsäure und Vitamin B_{12}.
- **Kongenitale Neutropenien:** Seltene Erkrankungen im Kindesalter zum Teil mit weiteren Fehlbildungen kombiniert: Kostmann-Syndrom, Schwachmann-Syndrom, Chédiak-Higashi-Syndrom, zyklische Neutropenie, familiäre benigne Neutropenie, Neutropenie mit Dysgranulopoese, Myelokathexis (Ausschwemmungsstörung), Lazy-Leukozyten-Syndrom (kein Anstieg bei Infektionen).
- **Hämatologische Systemerkrankungen:** Myelodysplastische Syndrome (▶ Kap. 7.4.4), paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, aplastische Anämien (▶ Kap. 7.2.2), akute Leukämien, Plasmozytom.
- **Chronische idiopathische Neutropenie:** Selektive Störung der Neutropoese unterschiedlichen Schweregrades bei Kindern und Erwachsenen.

Klinik. Neutrophilenzahlen bis 1.000/mm^3 werden meistens toleriert, darunter nimmt das Infektionsrisiko kontinuierlich zu und wird bei Zahlen unter 500/mm^3 erheblich. Es dominieren Oberflächeninfektionen mit grampositiven Kokken, lokalisiert an Haut, Achseln, Perianalregion, Mundhöhle, Rachen und Bronchien. Doch kann jede Körperregion betroffen sein. In schweren Fällen kommen als Erreger auch Viren, Candida sowie gramnegative und opportunistische Organismen vor.

Therapie. Absetzen aller suspekten Pharmaka, Antibiotikaschutz, bei Allergie Glukokortikoide, bei zytostatischer Neutropenie nötigenfalls Stimulation mit rekombinantem G-CSF.

Eosinopenie

Die mittlere normale Eosinophilenzahl beträgt 200/mm^3. Die höchsten Werte werden morgens, die niedrigsten nachmittags gefunden. Nur 1% der Eosinophilen zirkulieren im Blut. Zur Eosinopenie führen akute Infektionen, Glukokortikoide, ACTH und Adrenalin. Nebennierenhormone hemmen die Ausschwemmung aus dem Knochenmark und steigern ihre Margination. Klinische Folgen hat die Eosinopenie nicht.

Basophilopenie

Die Normalwerte für die Basophilen betragen 20–80/mm^3. Zur Basophilopenie kommt es bei Urtikaria und unmittelbar nach IgE-vermittelten anaphylaktischen Reaktionen, ferner bei Infektionen, Entzündungen, Immunreaktionen, Neoplasien und bei Hyperthyreosen. Während der Ovulation sinkt die Basophilenzahl um 50%.

7

Monozytopenie

Die normale Monozytenzahl beträgt im Durchschnitt 400/mm³. Sie wird gesenkt durch Glukokortikoide und Zytostatika. Neutropenien können von einer Monozytopenie begleitet sein, wenn die gemeinsame Stammzelle betroffen ist. Die Abwehrkraft gegen opportunistische Erreger, Mykobakterien, Bruzellen und Listerien ist dann herabgesetzt. Monozytopenien sind bei hämatopoetischen Systemerkrankungen, bei AIDS, rheumatoider Arthritis und bei Lupus erythematodes anzutreffen. Ein Defizit an Monozyten und Makrophagen beeinträchtigt die Phagozytose von Krankheitserregern und die Antigenaufarbeitung zur Immunantwort. Monozytopenien sprechen auf rekombinanten GM-CSF an.

Lymphozytopenie

Die normale Lymphozytenzahl beim Erwachsenen beträgt im Durchschnitt 2500/mm³. Das entspricht einem Anteil von 34% an der Gesamtleukozytenzahl. Lymphozytopenien mit Lymphozytenzahlen unter 1000/mm³ haben hauptsächlich folgende Ursachen:

- **Aplasie oder Defekte der lymphatischen Stammzellen:** kongenitale Immundefektkrankheiten, aplastische Anämien
- **Infektionskrankheiten:** Masern, Grippe, AIDS und andere Virusinfektionen
- **exogene Noxen:** ionisierende Strahlen, Zytostatika, Antilymphozytenserum, Glukokortikoide
- **Störungen der immunologischen Reaktivität:** Lymphogranulomatose, Sarkoidose, Tuberkulose, chronische Niereninsuffizienz
- **lymphozytotoxische Autoantikörper:** bei Kollagenosen vorkommend
- **Zinkmangel:** hemmt Entwicklung und Funktion der T-Zellen
- **Verlust nach außen:** proteinverlierende Enteropathie, Drainage des Ductus thoracicus.

7.3.2 Agranulozytose

Ätiologie und Pathogenese. Akutes Krankheitsbild mit kompletter Zerstörung der zirkulierenden Granulozyten und ihres Reservepools im Knochenmark durch eine allergische Reaktion vom Typ II, d.h. durch eine antikörpervermittelte komplementabhängige Zytolyse. Das auslösende Agens wird an Strukturen der Zellmembran gebunden und induziert hier als Hapten die Bildung spezifischer Antikörper der Klasse IgM oder IgG, die mit dem Antigen an der Zelloberfläche Komplexe bilden. An diesen Komplexen läuft dann die vollständige Kaskade der Komplementaktivierung ab, die zur Zerstörung der Zelle durch den lytischen Komplex C5b-9 führt.

Zuerst und am häufigsten wurde die Agranulozytose nach Einnahme von Amidopyrin beobachtet, das nicht mehr verwendet wird. Beschrieben wurde sie auch nach Verabreichung von Phenazon, Dipyron, Phenylbutazon, Phenothiaziden, Sulfonamiden und Thiourazil.

Auch relativ häufige Komplikation nach mehrtägigen hochdosierten Penicillininfusionen (induziert durch aggregiertes Penicillin?).
Bei neu eingeführten Medikamenten muss man auf diese Komplikation immer gefasst sein.

Klinik. Beginn mit Schüttelfrost, Fieber, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Schnell entwickeln sich dann Ulzerationen an der Mundschleimhaut und an den Tonsillen, auch am Genitale und in der Analregion. Bronchitis und Pneumonie können folgen. Die Leukozytenzahl sinkt unter 2000/mm³, die Neutrophilen verschwinden ganz, Eosinophile und Basophile meistens auch, während die Lymphozyten nicht vermindert sind. Im Knochenmark fehlen Segmentkernige, Stabkernige und Metamyelozyten, dagegen sind frühe Myelozyten und Promyelozyten noch vorhanden (Abb. 7.28). Im Gegensatz zur akuten Leukämie bleiben Erythropoese und Thrombozytopoese normal.

Therapie. Nach sofortigem Absetzen der Droge erholt sich die Granulozytopoese innerhalb von 6–14 Tagen spontan, oft mit überschießendem Anstieg der Granulozytenzahl (bis 30.000/mm³). In dieser Zeit sind Bettruhe, Isolierung und antibiotische Abschirmung erforderlich.

Glukokortikoide gelten wegen ihrer immunsuppressiven Wirkung als kontraindiziert. Ihre Anwendung ist nur bei Schocksymptomen gerechtfertigt.

7.3.3 Leukozytosen

Neutrophilie

Anstieg der Neutrophilen (Segmentkernige und Stabkernige) auf über 7.500/mm³. Die Gesamtleukozytenzahl übersteigt dabei 11.000/mm³.

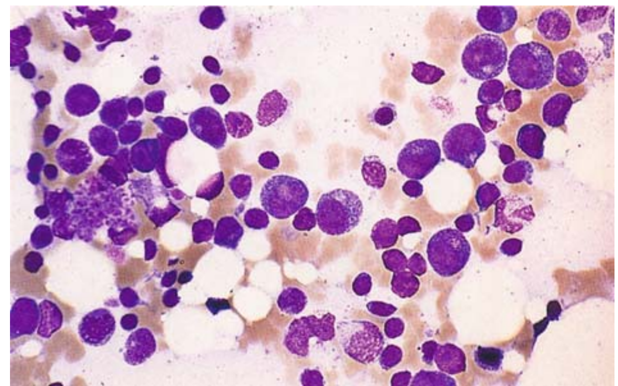


Abb. 7.28. Agranulozytose, frühe Phase der Regeneration. Im Knochenmarkausstrich Ansammlung von Promyelozyten, noch keine Segmentkernigen (aus Löffler et al. Atlas der klinischen Hämatologie. 6. Aufl., Springer, Berlin 2004)

Ursachen.

Bakterielle Infektionen: Hauptsächlich durch grampositive Erreger. Initial schwemmt das Knochenmark sein Granulozytendepot aus. Da es zu gleichen Teilen aus Stabkernigen und Segmentkernigen besteht, nimmt der Anteil der Stabkernigen im peripheren Blut zu (Linksverschiebung). Sobald die Produktionssteigerung der Neutrophilen angelaufen ist, bildet sich die Linksverschiebung wieder zurück. Bei sehr hohem Neutrophilenverbrauch und maximaler Neutrophilenproduktion bleibt eine starke Linksverschiebung bestehen, die mit normaler oder sogar erniedrigter Neutrophilenzahl einhergehen kann.

Nichtinfektiöse Entzündungsprozesse: Neutrophilie und Linksverschiebung bei akuten Blutungen, hämolytischen Krisen, Gichtanfällen, Gewebenekrosen durch Herzinfarkt und Lungenembolie, systemischer Vaskulitis, fieberhafter allergischer Dermatitis und Verbrennungen.

Maligne Tumoren: Karzinome der Lunge und des Intestinaltraktes, insbesondere bei Metastasierung in die Leber bzw. in die Lunge, Lymphogranulomatose.

Toxische Faktoren: Zigarettenrauchen, Urämie, diabetische Ketoazidose, Ileus, Endotoxin, Benzol, Lithium.

Adrenalin, Glukokortikoide, CSF: Adrenalin und Glukokortikoide mobilisieren den marginalen Neutrophilenpool und steigern die Ausschwemmung aus dem Knochenmark. Beide sind für die Neutrophilie bei körperlichem und emotionalem Stress verantwortlich. Mit den rekombinanten Wachstumsfaktoren GM-CSF und G-CSF lässt sich die Neutrophilenzahl auf 50.000–80.000 erhöhen.

Hämatologische Krankheiten: Neutrophilie bei Polycythaemia vera, Myelofibrose mit myeloischer Metaplasie und bei chronischer myeloischer Leukämie.

Eosinophilie

Eosinophilenzahlen über 450/mm^3 im Blut und entsprechender Vermehrung im Knochenmark kommen bei zahlreichen Krankheitszuständen vor (Tab. 7.7). Der Anteil der Eosinophilen im Differenzialblutbild übersteigt dann gewöhnlich die 4%-Grenze.

Aktivität der Eosinophilen: Aktivierte Eosinophile sezernieren den präformierten Inhalt ihrer Granula und neu synthetisierte proinflammatorische Lipide, Zytokine und Peptide. Im zirkulierenden Blut sind nur 10% aktiviert, bei Eosinophilie ist es ein hoher Prozentsatz. Analoges dürfte für die Eosinophilen im gesunden Gewebe bzw. im Bereich von Entzündungsherden gelten. Aktivierte Eosinophile haben eine geringere Dichte (1.052) als nicht aktivierte. Sie weisen hypodense Granula und vermehrt zytoplasmatische Lipidkörperchen auf. Die Anzahl von Oberflächenrezeptoren für Immunglobuline, Komplementfaktoren und den Plättchen-Aktivierungsfaktor (PAF) hat erheblich zugenommen. In der Zellkultur konnte die Aktivierung durch GM-CSF, IL-3, IL-5, INF-α und INF-γ induziert werden. Bei der Aktivierung im Gewebe mögen weitere Faktoren beteiligt sein. Um den Akti-

Tabelle 7.7. Ursachen der Eosinophilie

Allergische Krankheiten	Bronchialasthma, Heuschnupfen, Urtikaria, Medikamentenallergie
Hautkrankheiten	Pemphigus vulgaris, Dermatitis herpetiformis, atopische Dermatitis
Parasiteninfektionen	vor allem bei Gewebeinvasion wie: – Trichinosis – Echinokokkose – Schistosomiasis bei intestinalen Parasiten nicht regelmäßig, meistens bei Askaridiasis und Strogyloides
Nichtparasitäre Infektionen	Kokzidioidomykose, Chlamydienpneumonie, Scharlach und Pneumokokkenpneumonie (in der Abheilungsphase), Katzenkratzkrankheit, Kryptokokkose
Lungenkrankheiten	allergische Pneumonitis, eosinophile Pneumonie, Löffler-Infiltrate (meistens Larvenwanderung), tropische pulmonale Eosinophilie
Gastrointestinale Krankheiten	Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, eosinophile Gastritis, allergische Gastroenteritis, Zöliakie
Endokrinologische Krankheiten	Morbus Addison (17%)
Kollagenkrankheiten	Churg-Strauss-Syndrom, Sjögren-Syndrom, schwere rheumatoide Arthritis, eosinophile Fasziitis, Polyarteriitis nodosa
Toxische Reaktionen	eosinophiles Myalgie-Syndrom (durch verunreinigtes L-Tryptophan) toxisches Öl-Syndrom (durch verunreinigtes Speiseöl)
Hämatologische Systemerkrankungen	neutrophile Leukämie, chronische myeloische Leukämie, myelomonozytäre Leukämie, T-Zell-Lymphome, Morbus Hodgkin
Idiopathisches Hypereosinophilie-Syndrom(HES)	► unten

vitätszustand der Eosinophilen im Gewebe genauer zu erfassen als durch Zellzählung werden Biopsien aus Haut, Lunge und Lymphknoten immunhistologisch auf eosinophiles kationisches Protein (ECP) und MBC untersucht. Diese Proteine werden auch in der bronchoalveolären Lavage bestimmt.

Diagnostik. Bei der Suche nach der Ursache sind zu eruieren: allergische klinische Symptome, Hinweise auf Lungen-, Darm- und Gelenkkrankheiten, Hautausschläge, Auslandsreisen (Infektionsquellen), Medikamente. Bei leerer Anamnese ist an Systemkrankheiten oder idiopathisches Hypereosinophilie-Syndrom zu denken.

Idiopathisches Hypereosinophiliesyndrom

Ätiologie. Ungeklärte polyklonale Proliferation der Eosinophilen. In selten Fällen liegt eine abnorme T-Zell-Population vor, die IL-5 produziert.

7

Klinik. Beginn mit Fieber, Gewichtsverlust und flüchtigen Hautausschlägen. Danach treten vor allem folgende Manifestationen auf: Endokardfibrose mit muralen Thromben und thromboembolischen Komplikationen, Lungeninfiltrate, zentralnervöse Dysfunktionen (Verhaltensstörungen, Konfusion, Gedächtnisverlust, Ataxie), periphere Neuropathie, fokale zentralnervöse Defizite (Emboliefolge) und Hauterscheinungen (urtikarielle und Angiodermatosen, papulöse Ausschläge, Schleimhautulzera). Die Milz ist bei 43% der Patienten vergrößert.

Diagnostik.
Hämatologische Befunde: Gesamtleukozytenzahl 10×10^3 bis $30\times10^3/mm^3$ bei einem Eosinophilenanteil von 30–70%. Im Blutausstrich reife Eosinophile, manchmal Vorstufen, aber keine Blasten. Knochenmark hyperzellulär mit 25–75% eosinophilen Vorstufen (Abb. 7.29).

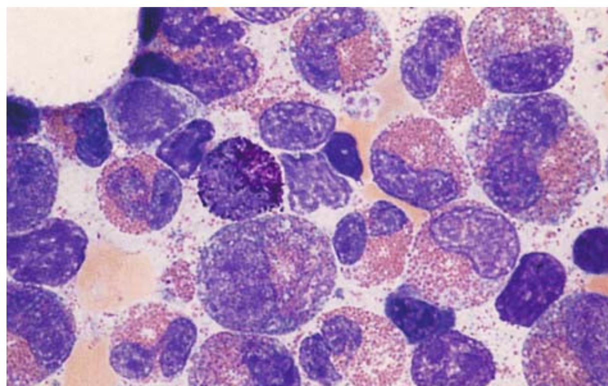


Abb. 7.29. Eosinophilie. Im Knochenmarkausstrich dichte Ansammlung von verschiedenen eosinophilen Reifungsstufen (aus Löffler et al. Atlas der klinischen Hämatologie. 6. Aufl., Springer, Berlin 2004)

Differenzialdiagnosen. Alle sekundären Eosinophilien sind auszuschließen (besonders Wurmbefall). Für ein HES sprechen die Endorganschäden an Herz und Nervensystem. Die chronische eosinophile Leukämie ist monoklonal und hat zytogenetische Anomalien.

Therapie. In erster Linie Glukokortikoide. In zweiter Linie Hydroxyharnstoff oder Interferon-α. Alternativ alkylierende Substanzen (Chlorambucil). Bei erhöhtem IL-5-Spiegel Ciclosporin und Imatinib versuchen.

Basophilie

Eine Vermehrung der Basophilen ($>100/mm^3$) kommt bei folgenden Krankheiten vor:
- **Allergischen Reaktionen vom Soforttyp:** Urtikaria, Erythrodermie, Allergie gegen Nahrungsmittel und Medikamente.
- **Entzündlichen Krankheiten:** Colitis ulcerosa, rheumatoide Arthritis.
- **Endokrinopathien:** Myxödem, Östrogentherapie, Diabetes mellitus.
- **Infektionskrankheiten:** Windpocken, Grippe, Tuberkulose.
- **Hämatopoetische Stammzellenerkrankungen:** Polycythaemia vera, primäre Thrombozythämie, idiopathische Myelofibrose, chronische myeloische Leukämie.

Die Basophilen gehören in allen Fällen zum abnormen Zellklon. Durch Histaminfreisetzung kann es zu Pruritus, Flush und Hypotonie kommen.

Monozytose

Erhöhte Monozytenzahlen ($>800/mm^3$) sind ein unspezifisches Symptom, das diverse Ursachen haben kann:
- **Hämatologische Krankheiten:** Myelodysplastische Syndrome, myeloische Leukämien (mit Gewebeinfiltrationen), Polycythaemia vera, in der Remissionsphase der Agranulozytose.
- **Infektionskrankheiten:** Tuberkulose, Syphilis, bakterielle Endokarditis, Bruzellosen, Zytomegalie-Virus-Infektionen.
- **Entzündliche und immunologische Krankheiten:** Kollagenosen, rheumatoide Arthritis, Myositis, Colitis ulcerosa, Enteritis regionalis, Sarkoidose.
- **Sonstige:** Zustand nach Splenektomie, alkoholische Leberkrankheiten, Tetrachloräthanvergiftung.

Lymphozytose

Normalwerte:
- Kinder am Ende des ersten Lebensjahres: $4000–10.500/mm^3$
- Kinder am Ende des ersten Lebensjahrzehnts: $1500–6500/mm^3$
- Erwachsene: bis $4000/mm^3$.

Höhere Werte bei nachstehenden Krankheiten:

- **Lymphatische Stammzellenerkrankungen:** Akute und chronische lymphatische Leukämien, maligne Lymphome.
- **Akute infektiöse Lymphozytose:** Fieberhafte, wahrscheinlich durch ein lymphotropes Virus verursachte Krankheit mit katarrhalischen Erscheinungen und skarlatiformem Exanthem, hauptsächlich Kleinkinder befallend. Lymphozytenzahlen bis 40.000/mm^3.
- **Pertussis:** Beim Keuchhusten kann die Lymphozytenzahl auf 50.000 steigen.
- **Persistierende Lymphozytose:** Chronische Entzündungen, Autoimmunkrankheiten, Hyperthyreose, allergischen Reaktionen, Sarkoidose, Karzinomen, Zigarettenrauchen.
- **Mononukleosesyndrom:** Krankheitsbild mit hohem Anteil atypischer Lymphozyten (polyklonale T-Zellen), die ein monozytenähnliches Aussehen haben. Ihr Plasmasaum ist breit, basophil, von Vakuolen durchsetzt und azurophil granuliert, der Kern enthält verklumptes Chromatin. **Ursachen** sind:
  - **Ebstein-Barr-Virus-Infektion:** Klassische infektiöse Mononukleose mit heterophilen Antikörpern.
  - **Zytomegalie-Virus-Infektion:** Mononukleose ohne heterophile Antikörper.
  - **HIV-Typ-I-Infektion:** Aidsmanifestation als heterophil-negative Mononukleose, in der Regel zunächst reversibel.
  - **Toxoplasmose:** Einzige nicht viral verursachte Mononukleose. Der Verlauf kann asymptomatisch sein.

7.4 Myeloische Neoplasien

Myeloische Neoplasien

Myeloproliferative Erkrankungen
- Chronische myeloische Leukämie (CML)
- Chronische eosinophile Leukämie (CEL)
- Chronische idiopathische Myelofibrose (IMF)
- Polycythaemia vera (PV)
- Sekundäre Polyzythämien
- Pseudopolyzythämie
- Essenzielle Thrombozythämie
- Reaktive (sekundäre) Thrombozytosen

Myelodysplastische(myeloproliferative Krankheiten
- Chronische Myelomonozytenleukämie (CMML)
- Juvenile chronische myelomonozytäre Leukämie (JMML)

Myelodysplastische Syndrome

Akute myeloische Leukämien (AML)

7.4.1 WHO-Klassifikation

Die WHO-Klassifikation der myeloischen Neoplasien ist in Tab. 7.8 dargestellt.

7.4.2 Myeloproliferative Erkrankungen

Chronische myeloische Leukämie (CML)

Definition. Chronische klonale Überproduktion von Granulozyten, verbunden mit Anämie und mäßiger Thrombozytose infolge somatischer Mutation einer hämatopoetischen Stammzelle. Im Verlauf erfolgt durch weitere Mutationen der Übergang in eine akute myeloische Leukämie.

Vorkommen und Häufigkeit. Weltweit beträgt die Rate neuer Erkrankungsfälle pro Jahr annähernd 1:100.000. Kinder sind selten betroffen, Erwachsene am häufigsten zwischen dem 45. und 60. Lebensjahr, Frauen in etwas geringerer Zahl als Männer.

Ätiologie und Pathogenese. Die ursächliche Mutation besteht in der Bildung des sog. Philadelphia-Chromosoms (Ph1) durch eine reziproke Translokation zwischen den Chromosomen 9 und 22: t(9;22)(q34;q11). Beide Chromosomen tauschen das distale Segment ihres langen Armes aus. Das vom Chromosom 9 übertragene Segment enthält das Gen ABL, das für eine normal regulierte Tyrosinkinase kodiert. An der Bruchstelle auf dem Chromosom 22 liegt das Gen BCR, das nach der Translokation mit dem Gen ABL zum Onkogen BCR-ABL fusioniert. Dieses Fusionsgen kodiert für ein 210-kD-Onkoprotein, bei dem es sich um eine permanent aktive Tyrosinkinase handelt, die den Progenitorzellen der Granulozyten einen Proliferationsvorteil verschafft. In den relativ seltenen Fällen von CML ohne Ph1-Chromosom konnte meistens ein ABL-BCL-Fusionsgen ohne sichtbare zytogenetische Veränderungen nachgewiesen werden.

Der mutierte Klon dehnt sich zunächst im Knochenmark aus, greift dann auch auf Milz und Leber über, in der Regel aber nicht auf die Lymphknoten. In der Milz werden außer Granulozyten auch Thrombozyten und Erythrozyten gebildet. Durch die offene Strombahn der Milz gelangen die Vorstufen der Granulozyten ins periphere Blut. Im Krankheitsverlauf geht den mutierten Stammzellen durch weitere Mutationen die Fähigkeit zur Ausreifung verloren, bis sie schließlich nur noch Blasten hervorbringen.

Klinik.

Chronische Phase: Bei 20–30% der Patienten wird die CML durch eine zufällige Untersuchung entdeckt. Klinische Symptome treten gewöhnlich erst oberhalb einer Leukozytenzahl von $50 \times 10^3/mm^3$ auf. Die Kranken beginnen über Unwohlsein, Leistungsabfall und Müdigkeit zu klagen, verlieren an Appetit und Körpergewicht. Die Milz ist bei Leukozytenzahlen über $40 \times 10^3/mm^3$ fast immer zu tasten. Größere Milztumoren können ein Druckgefühl im linken Oberbauch hervorrufen. Die Leber ist bei 50% der Patienten vergrößert. Infolge der Knochenmarkexpansion treten bisweilen Skelettschmerzen auf, besonders im unteren Sternumbereich. Die durch den gesteigerten Granulozytenumsatz entstehende Hyperurikämie führt manchmal zu Gichtanfällen. Die Thrombozyten sind anfangs oft vermehrt, können je-

Tabelle 7.8. WHO-Klassifikation der myeloischen Neoplasien

Myeloproliferative Erkrankungen	chronische myeloische Leukämie, Philadelphiachromosom-positiv {t(9;22)(q34;q11)}, (BCR/ABL) chronische neutrophile Leukämie chronische eosinophile Leukämie/Hypereosinophiliesyndrom chronische idiopathische Myelofibrose Polycythaemia vera essenzielle Thrombozythämie myeloproliferative Erkrankungen, unklassifizierbar
Myelodysplastische/myelo-proliferative Erkrankungen	chronische myelomonozytäre Leukämie atypische chronische myeloische Leukämie juvenile myelomonozytäre Leukämie
Myelodysplastische Syndrome	refraktäre Anämie – mit Ringsideroblasten – ohne Ringsideroblasten refraktäre Zytopenie (myelodysplastisches Syndrom) refraktäre Anämie (myelodysplastisches Syndrom) mit Blastenexzess myelodysplastiches Syndrom, unklassifizierbar
Akute myeloische Leukämien (AML)	AML mit wiederkehrenden zytogenetischen Translokationen: – AML mit {t8;21)(q22;q22)}, {AML1(CBF-alpha/ETO} – akute Promyelozytenleukämie {AML mit t(15;17)(q22;q11-12) und Varianten, – {PML/RAR-alpha} oder {t(16;16)(p13;q11)}, {CBFb/MYH11} – AML mit 11q23 Abnormitäten {MLL} AML mit multilineärer Dysplasie: – mit vorausgehendem myelodysplastischem Syndrom – ohne vorausgehendes myelodysplastisches Syndrom AML und therapieinduzierte myelodysplastische Syndrome durch: – Alkylanzien – Epipodophyllotoxin (einige evtl. lymphozytär) – andere AML nicht anderweitig klassifiziert: – AML mit minimaler Differenzierung – AML ohne Ausreifung – AML mit Ausreifung – akute myelomonozytäre Leukämie – akute erythroide Leukämie – akute megakaryozytäre Leukämie – akute basophile Leukämie – akute Panmyelose mit Myelofibrose
Akute biphänotypische Leukämie	

doch normal sein und unter der Therapie abfallen. Blutungen (Haut, Retina, Harnwege) kommen sowohl bei erhöhter als auch bei erniedrigter Thrombozytenzahl vor. Die Erythropoese wird allmählich zurückgedrängt. Entsprechend nehmen die Symptome der Anämie zu.

Akzelerations- und Blastenphase: Dem finalen Blastenschub, der nach 5–6 Jahren erfolgt, geht häufig eine mehrmonatige Akzeleration der CML voraus. Die Leukozytose wird stärker, während der Blastenanteil im Blut bis auf 20% ansteigt. Anämie, Thrombopenie und Milzschwellung nehmen zu, und der Allgemeinzustand der Patienten verschlechtert sich. Manchmal entwickelt sich ein der Hyperthyreose ähnliches Bild mit Nachtschweiß, Hitzeintoleranz und Abmagerung. Bei Leukozytenzahlen über $200\times10^3/mm^3$ droht eine Leukostase mit Sehstörungen, Tinnitus, Kopfschmerzen, Milzinfarkten und Priapismus. Das finale Blastenstadium kann aber auch kurzfristig eintreten. Es geht mit Fieber, Sekundärinfektionen, thrombopenischen Blutungen, respiratorischer Insuffizienz durch Leukostase im Lungenkreislauf und raschem Kräfteverfall einher. Nicht selten kommt es durch eine Blasteninfiltration in zerebralen Gefäßen zu Hirnblutungen. Die Leukozytenzahl steigt schnell, die Thrombozyten fallen ab, im Blutausstrich dominieren die Blasten. Bei 10% der Patienten beginnt die finale Blastenproliferation extramedullär, unter Ausbildung von Tumoren, die hauptsächlich an Lymphknoten, Serosaoberflächen, Haut und Weichteilen, Brust, Gastrointestinal-

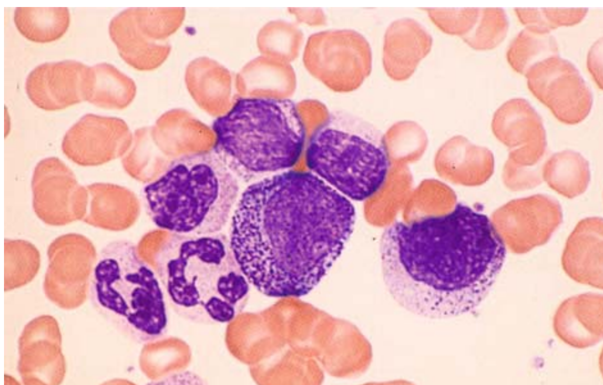


Abb. 7.30. Blutausstrich bei chronischer myeloischer Leukämie. Myelozyten, Metamyelozyten und Segmentkernige (aus Löffler et al. Atlas der klinischen Hämatologie. 6. Aufl. Springer, Berlin 2004)

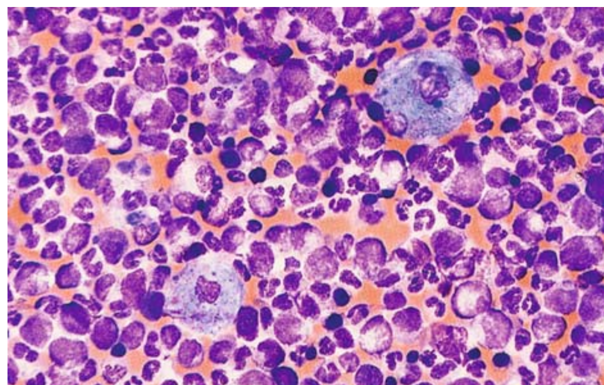


Abb. 7.31. Knochenmarkausstrich bei chronischer myeloischer Leukämie. Sehr hohe Zelldichte bei massiv gesteigerter Granulozytopoese. Im Bild zwei große Speicherzellen (aus Löffler et al. Atlas der klinischen Hämatologie. 6. Aufl., Springer, Berlin 2004)

trakt, Urogenitaltrakt und ZNS lokalisiert sind. Bei einigen Kranken entstehen schmerzhafte subperiostale Infiltrate.

Diagnostik.

Laborbefunde

Blutbild: Leukozyten 20×10^3 bis 500×10^3/mm^3 mit Vermehrung der Progenitorzellen (CFU-GM) im Blut. Hb 9–12 g/100 ml, Erythrozyten 3–4,5×10^6/mm^3, MCV und MCH normal. Thrombozyten 20×10^3 bis 1×10^6/mm^3. Im Differenzialblutbild (Abb. 7.30) reichlich Vorstufen der Granulozyten (Metamyelozyten, Myelozyten, maximal 1% Myeloblasten), Basophilie, Eosinophilie, relative Lymphopenie und vereinzelte Erythroblasten. Leukozytenphosphatase, Myeloperoxidase und Peroxidproduktion der Neutrophilen sind deutlich erniedrigt.

Knochenmarkpunktat: Sehr hohe Zelldichte durch massiv gesteigerte Granulozytopoese mit annähernd normalen Relationen der Zwischenformen (Abb. 7.31). Vermehrung der Megakaryozyten, Verdrängung der Erythropoese, die morphologische Anomalien aufweisen kann. Nach längerem Verlauf bisweilen sekundäre Markfibrosierung mit Herabsetzung des Zellgehaltes. In der Blastenphase Anstieg der Myeloblasten auf über 30%. Im Extremfall nimmt die Blastenpopulation fast das ganze Mark ein.

Zytogenetische Untersuchung: Der Nachweis des Ph1-Chromosoms sichert die Diagnose. Dazu verwendet man an Stelle der konventionellen Chromosomenanalyse in Zellkulturen aus Knochenmark neuerdings die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH). Mit dieser Technik gelingt die Zählung von Zellen mit dem Ph1-Chromosom auf einfache Weise. Mit Abstand am empfindlichsten ist der Nachweis von BCR-ABL-mRNA mit der quantitativen Polymerase-Kettenreaktion (PCR), die es erlaubt, minimale Krankheitsreste zu erfassen, wenn keine Ph1-Chromosomen mehr nachzuweisen sind.

Serumwerte: Harnsäurekonzentration in der Regel deutlich erhöht mit gesteigerter Urikosurie. Erhöhte Konzentration von Vitamin B_{12} bei Zunahme der gesamten und der ungesättigten B_{12}-Bindungskapazität infolge erhöhter Konzentration von Transcobalamin I, das von Neutrophilen gebildet wird.

Therapie.

Allogene hämatopoetische Stammzellentransplantation

Bisher einzige kurative Behandlungsmöglichkeit. Bei Patienten bis zum Alter von 40 Jahren wurden Langzeitüberlebensraten von 70–85% erzielt. Bei älteren Patienten ist die transplantationsbedingte Mortalität signifikant. Man transplantiert deshalb meistens nur bis zum 55. Lebensjahr. Es wird auch versucht, mit einer abgeschwächten Konditionierung auszukommen, z.B. mit Fludarabin an Stelle von Ganzkörperbestrahlung und hohen Dosen von Cyclophosphamid. Bis zu einem gewissen Grade ist eine Graft-versus-Host-Reaktion erwünscht, weil sie neoplastische Zellen zerstört. Am besten sind die Ergebnisse bei einer Transplantation innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung. In der akzelerierten Phase und in der Blastenkrise ist die Überlebensrate deutlich niedriger. Ob und wie lange man unter der zunächst sehr wirksamen Therapie mit Imatinib die Transplantation hinausschieben soll, ist noch eine offene Frage.

Imatinib

Die innovative Substanz (Glivec®) ist ein synthetischer Tyrosinkinase-Inhibitor. Dieser hemmt die vom Fusionsgen ABL-BCL gebildete onkogene Tyrosinkinase der Leukämiezellen durch Blockierung ihrer ATP-Bindungsstelle. Wegen seiner überlegenen Wirksamkeit hat das gut verträgliche, oral zu applizierende Medikament jetzt Interferon-α, Busulfan und Hydroxyharnstoff als Mittel der ersten Wahl abgelöst.

In der chronischen Phase der CML wurden bei 454 Patienten, die auf Interferon-α nicht angesprochen oder es nicht vertragen

hatten, eindrucksvolle Ergebnisse erzielt. Mit 400 mg Imatinib pro Tag hatten nach 24 Monaten 95% der Patienten eine hämatologische und 60% eine zytogenetische Remission. Bei 13% der Patienten kam es zur Progredienz in die akzelerierte Phase oder zur Blastenkrise. Bei Behandlungsbeginn in der akzelerierten Phase waren die Ergebnisse schon weniger günstig und im Blastenstadium mit einer mittleren Überlebensrate von 6,9 Monaten unbefriedigend.

Die im Krankheitsverlauf auftretende Imatinib-Resistenz konnte man auf einen erneuten Aktivitätsanstieg der BCR-ABL-Tyrosinkinase zurückführen, dem eine Mutation des BCR-ABL-Gens zugrunde liegt. Neben der erworbenen kommt auch eine noch ungeklärte primäre Resistenz gegen Imatinib vor. Nach Erreichen einer kompletten zytogenetischen Remission (Verschwinden des Ph1-Chromosoms) wiesen nur wenige Patienten eine molekulare Remission (negative PCR auf BCR-ABL-mRNA) auf. Die prognostische Bedeutung dieser Beobachtung bleibt abzuklären.

Kombinationen: Für Patienten, bei denen Imatinib versagt und eine Transplantation nicht möglich ist, gibt es keine gesicherten Empfehlungen. In Betracht kommt eine Kombination von Imatinib mit Interferon-γ, das sich früher mit einer Erhaltungsdosis von 9 Mill. IE/Tag bei der CML bewährt hat. Auch die Kombination von Imatinib mit einer Chemotherapie ist zu erwägen. Das Blastenstadium ist wie eine AML zu behandeln.

Symptomatische Maßnahmen

Allopurinol gegen die sekundäre Hyperurikämie. Erythrozyten und Thrombozytenübertragungen nach Bedarf. Exstirpation oder Bestrahlung der Milz nur in Ausnahmefällen (Milzinfarkt, extreme Thrombopenie).

Chronische neutrophile Leukämie

Definition. Sehr seltenes Krankheitsbild mit Leukozytenzahlen von 25×10^3 bis $50\times10^3/mm^3$, darunter zu 95% reife Neutrophile. Die neutrophile Leukozytenphosphatase ist im Gegensatz zur CML erhöht. Das Ph1-Chromosom fehlt.

Pathogenese. Im Knochenmark ist die Granulozytopoese gesteigert mit normaler Proportion der Blasten.

Klinik. Leber und Milz sind vergrößert und mit unreifen myeloischen Zellen und Megakaryozyten infiltriert. Mit dem Übergang in eine akute myeloische Leukämie ist zu rechnen.

Therapie. Auf Studien basierende Empfehlungen liegen nicht vor. In Betracht kommen allogene Stammzellentransplantation, Busulfan und Hydroxyharnstoff.

Chronische eosinophile Leukämie (CEL)

Definition. Seltene myeloproliferative Erkrankung mit klonaler Überproduktion eosinophiler Granulozyten infolge somatischer Mutation einer hämatopoetischen Stammzelle.

Ätiologie und Pathogenese. Ursache ist eine interstitielle Deletion am Chromosom 4q12, die zur Fusion der Gene FIP1L1 und PDGFRα geführt hat. FIP1L1 ist ein uncharakteristisches Gen, PDGFRα kodiert für den Rezeptor des PDGF (platelet-derived growth factor). Das Fusionsgen kodiert für eine aktive Tyrosinkinase, analog dem BCR-ABL-Gen bei der CML. Es gibt eine Variante (unklassifizierte CEL) mit anderen monoklonalen zytogenetischen Anomalien ohne das Fusionsgen.

Klinik. Die seltene Krankheit gleicht klinisch und hämatologisch dem idiopathischen Hypereosinophiliesyndrom (▶ Kap. 7.3.3), bei dem die Proliferation der Eosinophilen jedoch polyklonal ist. Es kommt zu Organschäden am Herzen, am Nervensystem und an der Haut und final zum Übergang in eine akute myeloische Leukämie.

Therapie. Wie bei der CML bewirkt Imatinib eindrucksvolle Remissionen. Auch bei der Variante ohne das Fusionsgen scheint Imatinib wirksam zu sein. Die Vermutung, dass hier ebenfalls eine aktive Tyrosinkinase vorliegt, ist bisher nicht bestätigt. Die Indikation zur autologen Stammzellentransplantation ist bei CLM und CEL gleichermaßen gegeben.

Chronische idiopathische Myelofibrose (IMF)

Synonyme. Myelofibrose mit myeloischer Metaplasie (MMM).

Definition. Monoklonale myeloproliferative Erkrankung, die von einer mutierten pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle ausgeht und durch Knochenmarkfibrose, extramedulläre Blutbildung und den häufigen Übergang in eine akute Myeloblastenleukämie gekennzeichnet ist.

Vorkommen und Häufigkeit. Die jährlichen Inzidenzraten liegen in Europa, Nordamerika und Australien zwischen 0,3 und 1,3 Fällen pro 100.000 Einwohner. Das durchschnittliche Erkrankungsalter beträgt 60 Jahre. Männer scheinen etwas häufiger zu erkranken als Frauen.

Ätiologie. Die somatische Mutation der hämatopoetischen Stammzelle erfolgt ohne erkennbare Ursache. Bis auf die Fibroblasten ist sie in allen Zellreihen des Knochenmarks nachzuweisen. Neueste Untersuchungen haben ergeben, dass die Mutation bei 57% der Patienten das Gen der Januskinase 2 (JAK2) am Chromosom 9p betrifft. Bei den Januskinasen handelt es sich um Tyrosinkinasen, die mit Membranrezeptoren für Wachstumsfaktoren assoziiert sind. Durch die Ligandenbindung an den Rezeptor werden sie aktiviert und phosphorylieren dann signalübertragende Moleküle im Zytoplasma, die auch als Transkriptionsfaktoren für Gene fungieren (STAT). In ihrem Molekül haben Januskinasen 2 Domänen mit entgegengesetzter Funktion, die aktive Kinase-Domäne (JH1) und die autoinhibitorische Pseudokinase-Domäne (JH2), die regulierend auf die aktive Kinase-Domäne wirkt. Das hat den Namensgeber an den doppelgesichtigen römi-

schen Gott Janus erinnert. Die Mutation konnte am Gensegment für die Pseudokinase-Domäne lokalisiert werden und zwar an Position 617 (V617F). Sie führt dazu, dass die aktive Kinase-Domäne nach Aktivierung nicht mehr gebremst wird und ihre stimulierende Wirkung auf das Zellwachstum beibehält. Dieselbe Mutation ist bei 65% der Patienten mit Polycythaemia vera und bei 23% der Patienten mit essenzieller Thrombozythämie nachgewiesen worden. Das spricht für eine Verwandtschaft dieser myeloproliferativen Erkrankungen, die Dameshek bereits 1951 angenommen hat. Welche somatische Mutation in den Fällen mit nichtmutiertem JAK2-Gen vorliegt, bedarf noch der Klärung.

Pathogenese. Bevor es zur Fibrose kommt, ist das Knochenmark hyperzellulär. Der pathologische Zellklon produziert Erythrozyten, Granulozyten, Monozyten und Thrombozyten. Eine Besonderheit ist die hohe Anzahl der im Blut zirkulierenden Stammzellen und Progenitorzellen mit dem Marker $CD34^+$. Sie ist 360-mal höher als bei normalen Kontrollen. Man nimmt an, dass ihre Retention im Knochenmark gestört ist. Die extramedulläre Blutbildung spielt sich hauptsächlich in der Milz ab und ist nicht als kompensatorische Reaktivierung der fötalen Hämatopoese aufzufassen. Sie geht vielmehr von zirkulierenden mutierten Stammzellen aus, die sich in den Maschen der Milz festsetzen. Von dort gelangen Metamyelozyten, Myelozyten und Erythroblasten in die Blutbahn. Im Knochenmark und in der Milz sind die Megakaryozyten vermehrt. Megakaryozyten und Plättchen stimulieren die Fibroblasten des Knochenmarks zu gesteigerter Bildung von Kollagen Typ IV und tragen damit maßgeblich zur Markfibrosierung bei. Daneben kommt es zur Neoangiogenese, die wahrscheinlich von den α-Granula der Megakaryozyten induziert wird. In der Milz und im fibrosierten Knochenmark ist die Erythropoese ineffektiv, so dass eine Anämie resultiert.

Klinik. Die Diagnose wird oft bei asymptomatischen Patienten gestellt, die anlässlich einer ärztlichen Untersuchung mit einer Anämie und Milzschwellung auffallen. Durch Zunahme der Anämie kommt es zu Müdigkeit, Schwäche und Belastungsdyspnoe. Der Milztumor kann Völlegefühl und Druck im linken Oberbauch hervorrufen und sich zum Beckenrand ausdehnen. Manchmal entwickelt sich ein Pfortaderhochdruck mit Ösophagusvarizen. Die Leber ist bei 70% der Patienten deutlich vergrößert. Extramedulläre Blutbildungsherde können in verschiedenen Organen als fibrohämatopoetische Tumoren in Erscheinung treten und im Gehirn und Rückenmark neurologische Komplikationen verursachen. Bei einigen Patienten nimmt die Knochendichte zu. Eine radiologisch nachweisbare Osteosklerose kann sich an Humerus, Femur, Becken, Wirbelkörpern, Rippen und an der Schädelkalotte manifestieren.

Diagnostik.

Laborbefunde

Blutbild: Normochrome Anämie unterschiedlichen Grades mit tropfenförmigen Poikilozyten und kernhaltigen roten Zellen im Ausstrich. Retikulozyten 5–20‰, Leukozyten meistens moderat erhöht, selten $>25\times10^3/mm^3$. Dabei sind auch die Eosinophilen und Basophilen vermehrt. Etwa 25% der Patienten haben eine Leukopenie. Im Differenzialblutbild Linksverschiebung bis zu den Myelozyten, nur vereinzelte Promyelozyten und Myeloblasten. Alkalische Leukozytenphosphatase erhöht (65%) oder normal, nur selten erniedrigt. Thrombozyten oft erhöht (50%), maximal über $1\times10^6/mm^3$, können im Verlauf auf thrombopenische Werte sinken. Im Ausstrich Riesenplättchen und abnorme Granulation.

Knochenmark: Punktion häufig unergiebig, da sich das fibrosierte Mark nicht aspirieren lässt. Sie ergibt einen unterschiedlichen Zellgehalt und eine Vermehrung der Megakaryozyten (Abb. 7.32). Die Faservermehrung tritt in einem versilberten Knochenmarkschnitt deutlich hervor (Abb. 7.33).

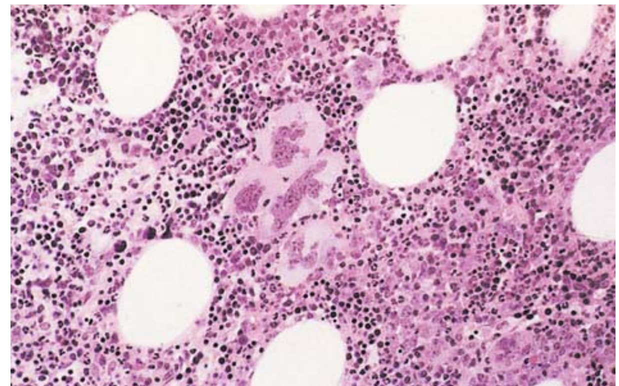


Abb. 7.32. Knochenmarkschnitt bei Myelofibrose mit herdförmiger Ansammlung von Megakaryozyten (aus Löffler et al. Atlas der klinische Hämatologie. 6. Aufl., Springer, Berlin 2004)

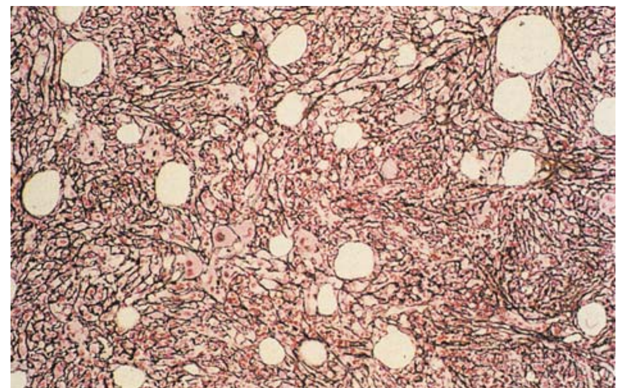


Abb. 7.33. Knochenmarkschnitt bei Myelofibrose, bei dem nach Versilberung eine starke Faservermehrung sichtbar wird. Links unterhalb der Mitte mehrere Megakaryozyten (aus Löffler et al. Atlas der klinischen Hämatologie. 6. Aufl., Springer, Berlin 2004)

Zytogenetische Untersuchung: Diverse Chromosomenanomalien ohne konstante Konstellation. Mittels DNA-Analyse lässt sich mutiertes Gen der Januskinase 2 nachweisen.

Serumwerte: Harnsäure, häufig auch alkalische Phosphatase und LDH erhöht, letztere infolge der ineffektiven Hämatopoese. Anstieg des Vitamin B_{12} bei Leukozytose. In 50% der Fälle diverse Autoantikörper (positiver direkter Coombs-Test, antinukleäre Faktoren, Antigammaglobuline, Antiphospholipid-Antikörper).

Differenzialdiagnosen. Sekundäre Myelofibrosen kommen bei zahlreichen Krankheiten, insbesondere bei Tumoren, Kollagenkrankheiten und bei den Leukämien (AML, ALL, CML) vor. Die CML ist durch das Ph1-Chromosom abzugrenzen. Die wichtigsten Kriterien für eine IMF sind Markfibrose, extramedulläre Blutbildung mit unreifen Vorstufen und Erythroblasten im Blutausstrich sowie eine Splenomegalie. Die DNA-Analyse kann in jedem Fall Klärung bringen.

7

Therapie. In der präfibrotischen Phase sind die meisten Patienten asymptomatisch und bedürfen keiner Therapie. Bei zunehmender Anämie sind Transfusionen erforderlich. Die übrigen Manifestationen sind symptomatisch zu behandeln. Über Behandlungsversuche mit Imatinib ist nichts bekannt. Bei großen Milztumoren werden Hydroxyharnstoff, Busulfan und lokale Röntgenbestrahlung angewandt. Für Patienten <60 Jahren kommt eine allogene Stammzellentransplantation in Betracht. Die Myelofibrose kann sich nach erfolgreicher Transplantation zurückbilden. Die Prognose ist im Einzelfall schwer abzuschätzen. Die mittlere Überlebensdauer beträgt 5 Jahre.

Polycythaemia vera (PV)

Definition. Die PV ist eine myeloproliferative Erkrankung mit chronischer monoklonaler Proliferation einer mutierten myeloischen Progenitorzelle, die alle Zellreihen des Knochenmarks hervorbringt, zunächst aber nur die Erythrozyten in abnorm hoher Zahl. Im Verlauf kommt es nicht selten zur Myelofibrose mit extramedullärer Hämatopoese in der Milz. Im Finalstadium kann sich eine akute Myeloblastenleukämie entwickeln.

Vorkommen und Häufigkeit. Die PV ist mit 2,3–2,8 Fällen pro Jahr auf 100.000 Personen die häufigste der myeloproliferativen Erkrankungen. Sie kommt im mittleren und höheren Lebensalter vor mit einem Häufigkeitsmaximum in der 6. Dekade.

Ätiologie und Pathogenese. Bei 65% der Patienten liegt die gleiche Mutation (V617F) der Januskinase 2 vor wie bei der chronischen idiopathischen Myelofibrose (s. oben). In der betroffenen Progenitorzelle entsteht eine permanent aktive Tyrosinkinase, die das Zellwachstum fördert. Welcher Gendefekt bei den Patienten mit nichtmutierter Januskinase besteht, ist ungeklärt.

Die neoplastische Zellpopulation ersetzt bis auf die Lymphozyten alle normalen Knochenmarkelemente. Nach jahrelangem Verlauf erfolgt in 25% der Fälle der Übergang in eine Myelofibrose mit Anämie und massiver extramedullärer Blutbildung in der Milz. Eine Milzvergrößerung mäßigen Grades ist schon im polyzythämischen Stadium vorhanden und weist auf einen frühen Beginn der extramedullären Hämatopoese hin. Die Fibrosierung des Knochenmarks entsteht wahrscheinlich durch Kollagenbildung von Fibroblasten, die von Wachstumsfaktoren aus Megakaryozyten und Thrombozyten stimuliert werden.

Morphologie und Lebensdauer der Erythrozyten verändern sich erst mit dem Übergang in die Myelofibrose. In diesem Stadium ist die Erythropoese herabgesetzt, ineffektiv und dysplastisch. Nicht selten ist auch eine Immunhämolyse mit positivem Coombs-Test nachzuweisen. Thrombozytose und Hämokonzentration führen zur Thromboseneigung. Durch einen Mangel an multimerem v.-Willebrand-Faktor entsteht ein erworbenes Von-Willebrand-Faktor-Syndrom mit Blutungsneigung. Ursache ist eine verstärkte Bindung der Multimeren an die Thrombozyten.

Klinik. Die klinischen Manifestationen resultieren aus der Zunahme der Erythrozytenmasse (Hypervolämie), des Hämatokrits (Blutviskosität), der Thrombozyten (Thrombose- und Blutungsneigung) und beim Übergang in die Myelofibrose aus der Anämie und dem Milztumor (Raumforderung, Hyperspleniismus, Infarkt).

Kardiovaskuläre Symptome: Plethora des Gesichts, Hyperämie der Konjunktiven und der Schleimhäute. Kopfschmerzen, Benommenheit, Schwindelgefühl, Tinnitus, und flüchtige Sehstörungen durch Herabsetzung des zerebralen Blutflusses. Angina pectoris infolge koronarer Durchblutungsstörungen. Akrozyanose und periphere Durchblutungsstörungen mit Claudicatio intermittens. Hypertonie, Nasenbluten und Ekchymosen. Raynaud-Syndrom und thromboembolische Komplikationen (Herzinfarkt, Hirninfarkt, Venenthrombosen mit Lungenembolie) durch Thrombozytose. Im Stadium der Myelofibrose Leistungsabfall und Herzinsuffizienz durch Anämie.

Gastrointestinale Symptome: Splenomegalie mit Druckgefühl im linken Oberbauch, besonders nach Mahlzeiten. Im Spätstadium auch akutes Abdomen durch Milzinfarkte. Erhöhte Inzidenz blutender peptischer Ulzera. Selten thrombotische Verschlüsse der hepatischen, portalen, und mesenterialen Venen.

Hauterscheinungen: Intensiver Pruritus, oft schon im Frühstadium. Die Pathogenese ist ungeklärt.

Diagnostik.

Laborbefunde

Rotes Blutbild: Hb 18–23 g/dl, Erythrozyten $6{,}0–9{,}0 \times 10^6/mm^3$, Gesamtvolumen (Masse) der Erythrozyten >36 ml/kg Körpergewicht (Bestimmung mit 51Cr-markierten autologen Erythrozyten), Hämatokrit >60%. Im Ausstrich Normozyten, bei extramedullärer Blutbildung Anisozytose, Poikilozytose und kernhaltige Vorstufen. Retikulozyten normal oder leicht vermehrt. Bei Eisenmangel Mikrozytose.

Weißes Blutbild: Leukozyten 12–25×10^3/mm^3. Im Differenzialblutbild Neutrophilie und Linksverschiebung bis zu den Myelozyten, deren Ausmaß mit dem Grad der lienalen Granulozytopoese zunimmt. Im Gegensatz zu unspezifischen Leukozytosen ist die alkalische Phosphatase in den Neutrophilen vermehrt. Als typischer Befund gilt eine Basophilie (>3%).

Thrombozyten: Normal bis >1×10^6/mm^3. Im Blutausstrich vereinzelt große, vermindert granulierte Plättchen. Diverse Plättchenfunktionen sind herabgesetzt.

Knochenmark: Hyperzellulär mit Steigerung der Erythropoese, Granulozytopoese und Megakaryozytopoese (Abb. 7.34). Verdrängung des Fettmarks in den langen Röhrenknochen. Mit zunehmender Markfibrose wird die Aspiration schwieriger und gelingt zuletzt nicht mehr. Die Biopsie ergibt dann neben der Fibrose oft noch einzelne hyperplastische Markinseln.

Chemische Befunde: Normale arterielle O_2-Sättigung. Erythropoetin im Serum etwas erniedrigt. Vitamin-B_{12} im Serum oft erhöht. Serumeisen und Ferritin normal, nach Aderlässen stark erniedrigt. Hyperurikämie und Hyperurikosurie infolge des gesteigerten Umsatzes der Blutzellen. Pseudohyperkaliämie bei Thrombozytose durch Thrombozytenzerfall in der Blutprobe.

Zytogenetische Befunde: Verschiedene, teils zytostatisch verursachte chromosomale Anomalien. Mittels DNA-Analyse Nachweis der V617F-Mutation.

Diagnostik und Differenzialdiagnosen.

Kriterien der primären Polyzythämie:

1. Vergrößerung der Erythrozytenmasse auf >36 ml/kg Körpergewicht
2. Normale arterielle O_2-Sättigung (≥92%)
3. Splenomegalie
4. Thrombozytose (>240.000/mm^3) und Leukozytose (≥12.000/m^3)
5. Hyperzelluläres Knochenmark mit gehäuften Megakaryozyten
6. Niedriger EPO-Spiegel im Serum (<4,0 U/l)
7. Klonalität der hämatopoetischen Zellen

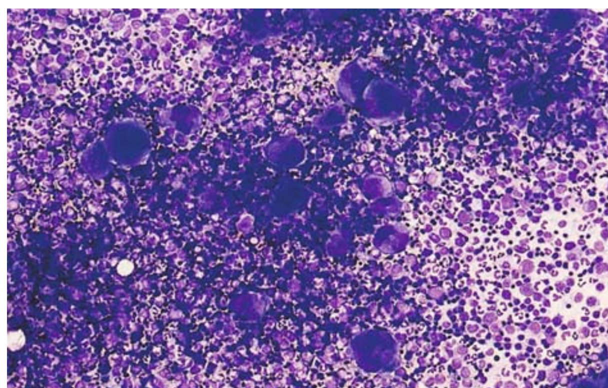


Abb. 7.34. Knochenmarkausstrich bei Polycythaemia vera. Stark erhöhter Zellgehalt, Steigerung der Erythrozytopoese und Granulozytopoese und deutliche Vermehrung von Megakaryozyten unterschiedlichen Reifegrades (aus Löffler et al. Atlas der klinischen Hämatologie. 6. Aufl., Springer, Berlin 2004)

Kriterium 1 und dazu 3 von den übrigen sichern die Diagnose.

Therapie.

Aderlässe: In allen Fällen als initiale Maßnahme indiziert, um den Hämatokrit zügig auf 42–44% zu senken (keine Blutspenden). Jüngeren Kranken mit normaler Herzfunktion können in dreitägigen Abständen 250–500 ml Blut entnommen werden. Bei älteren und kardial geschädigten Patienten geht man langsamer vor. Eine Dauertherapie mit einem Aderlass jeden 2. Monat ist in vielen Fällen ausreichend und sollte vor allem bei jüngeren und wenig beeinträchtigten Patienten versucht werden, da sie das spontane Leukämierisiko von 2% nicht erhöht. Die oft vorhandene Thrombozytose wird durch die Aderlässe jedoch nicht beseitigt, sondern eher gesteigert, so dass die Thrombosegefahr bestehen bleibt. Der sekundäre Eisenmangel hemmt zwar die Blutbildung, kann aber zu Allgemeinsymptomen führen, die eine vorübergehende Eisensubstitution erforderlich machen.

Antikoagulation: Bei erhöhter Plättchenzahl 100 mg Acetylsalizylsäure/Tag. Über die Verwendung von Clopidogrel liegen keine Erfahrungen vor.

Tyrosinkinase-Inhibitoren: Bisher liegen erste Ergebnisse mit Imatinib vor, das bei Patienten mit PV die Aderlassfrequenz reduzierte.

Interferon-α: Bei jüngeren Patienten mit geringen Risiken indiziert, wenn Thrombosen, Blutungen starker Pruritus und Milzschmerzen auftreten. Dosis: 3×10^6 IE 3-mal wöchentlich.

Zytostatika: Nicht als Ersatz, sondern wegen Erhöhung der Leukämierate nur zur Ergänzung der Aderlasstherapie. Indikationen: Rezivierende Thrombosen und zunehmende, auch schmerzhafte Milzschwellung. Zum Einsatz kommen Hydroxyharnstoff (15–30 mg/kg/Tag p.o. in einer Dosis), Busulfan (4–6 mg/Tag p.o. für 4–6 Wochen bis zum Plättchenabfall unter 300×10^3/mm^3). Chlorambucil wird wegen einer Leukämierate von 17% nach 15 Jahren nicht mehr gegeben.

^{32}P: Indiziert bei Hochrisikopatienten mit schlechter Compliance. Dosis: 2,3 mCi (85,1 MBq)/m^2 KOF i.v. alle 12 Wochen bis zum ausreichenden Effekt (maximal 5 mCi [185 MBq] pro Dosis). Wurde früher häufig angewendet, erhöht aber die Leukämierate nach 5 Jahren auf 10%.

Splenektomie: Bei erheblicher Schwellung und Schmerzen (kleine Infarkte). Nur nach Impfung gegen Pneumokokken.

Prognose. Nach Diagnosestellung überleben die Patienten im Durchschnitt 10 Jahre. Das Stadium der Erythrozytose kann zwi-

schen 5 und 20 Jahre dauern. Ihm folgt ein Stadium mit normaler Erythrozytenproduktion und zuletzt die Myelofibrose mit myeloischer Metaplasie und hochgradiger, transfusionsbedürftiger Anämie.

Sekundäre Polyzythämien

Definition. Isolierte Erythrozytose mit Vergrößerung der zirkulierenden Erythrozytenmasse, die durch eine kompensatorische oder inadäquate Steigerung der Erythropoetinsekretion bedingt ist.

Ätiologie und Klassifizierung.
Kompensatorische Polyzythämie: Erythrozytose zur Anpassung an eine Gewebehypoxie, die folgende Ursachen haben kann:
- **Erniedrigter Atmosphärendruck:** Aufenthalt in großen Höhen.
- **Pulmonale Erkrankungen:** Arterielle O_2-Untersättigung bei obstruktiven und restriktiven Ventilationsstörungen.
- **Alveoläre Hypoventilation zentraler und peripherer Genese:** Arterielle O_2-Untersättigung bei Schlafapnoe-Syndrom und Störungen der Atemmechanik.
- **Kardiovaskuläre Erkrankungen:** Arterielle O_2-Untersättigung bei Vitien mit Rechts-Links-Shunt und arteriovenösen Shunts bzw. Aneurysmen.
- **Störungen des O_2-Transports:** Chronische CO-Exposition (Raucher), Methämoglobinämie, Hämoglobinopathien.
- **Hemmung des oxydativen Gewebestoffwechsels:** Cobalt-Applikation.

Nichtkompensatorische Polyzythämie: Erythrozytose durch inadäquate Steigerung der Erythropoetinsekretion. Ursachen:
- **Renale Ischämie:** Durch lokale Hypoxie (selten).
- **Klarzellige Nierenkarzinome:** Stimulation der Erythropoetinsekretion (▶ Kap. 3).
- **Ektopische Erythropoetinsekretion:** In Leberkarzinomen und Uterusmyomen.
- **Endokrine Erkrankungen und Hormonbehandlung:** Androgentherapie (stimuliert Progenitorzellen und erhöht deren Ansprechbarkeit auf Erythropoetin), Cushing-Syndrom, Conn-Syndrom, Phäochromozytome.
- **Zerebelläre Hämangiome:** In 15% der Fälle mit erhöhter Erythropoetinsekretion assoziiert. Pathogenese unklar.
- **Essenzielle Überproduktion von Erythropoetin:** Seltene Fälle von isolierter Erythrozytose.

Klinik. Starke Rötung des Gesichts und der Akren mit zyanotischem Einschlag. Zerebrale, kardiale und periphere Durchblutungsstörungen, Hypertonie. Dazu die Manifestationen der Grundkrankheit. Thromboembolische Komplikationen seltener als bei der primären Polyzythämie.

Diagnostik. Erythrozytose bei normalem weißem Blutbild und normaler Thrombozytenzahl. Keine Splenomegalie. Erhöhte Erythropoetinkonzentration im Serum. Herabgesetzte arterielle O_2-Sättigung bei den hypoxischen Formen. Erhöhte O_2-Affinität bei einigen abnormen Hämoglobinen. Vermehrtes CO-Hämoglobin bei schweren Rauchern. Erfassung von renalen und hepatogenen Ursachen durch gezielte Organdiagnostik (CT).

Therapie. Behandlung des Grundleidens. Bei sekundären Polyzythämien ist deren kompensatorische Funktion zu berücksichtigen. Hämatokritwerte >55% sollten durch Aderlässe reduziert werden, weil in diesem Bereich die Nachteile für die Zirkulation überwiegen (außer bei zyanotischen Herzfehlern).

Pseudopolyzythämie

Definition. Erhöhter Hämatokrit bei normaler oder verminderter zirkulierender Erythrozytenmasse.

Ätiologie und Pathogenese.
Symptomatische Pseudopolyzythämie: Verminderung des Plasmavolumens durch Flüssigkeitsverluste bzw. ungenügende Zufuhr von Wasser und Kochsalz. Das Blut wird dadurch eingedickt (Dehydratation aus diversen Ursachen, Verbrennungen, Morbus Addison etc.).

Idiopathische Pseudopolyzythämie: Eine Polyzythämie wird vorgetäuscht, weil die zirkulierende Erythrozytenmasse im oberen und die des Plasmavolumens im unteren Normbereich liegt. Betroffen sind hauptsächlich übergewichtige, stark rauchende Männer mittleren Alters, die beruflich besonders gestresst sind und oft erhöhten Blutdruck haben. Ihr Risiko an Herzinfarkt und Thrombosen zu erkranken, ist erhöht.

Klinik. Die symptomatische Pseudopolyzythämie wird meistens bei Patienten angetroffen, die durch ihr Grundleiden schwerkrank sind. Die idiopathische Variante verursacht in der Regel keine Beschwerden, da der Hämatokrit kaum über 60% steigt. Sie wird gewöhnlich durch Zufall entdeckt.

Diagnostik. Im Gegensatz zur primären und sekundären Polyzythämie ist die zirkulierende Erythrozytenmasse nicht vergrößert. Auf deren Bestimmung mit Cr-markierten Erythrozyten kann aber meistens verzichtet werden, da primäre und sekundäre Polyzythämien gewöhnlich direkt zu diagnostizieren sind.

Therapie. Bei Dehydration Ausgleich des Wasser- und Salzhaushalts. Behandlung des Grundleidens. Bei der idiopathischen Form Nikotinabstinenz, Gewichtsreduktion, initial einige Aderlässe bzw. Blutspenden.

Essenzielle Thrombozythämie

Definition. Myeloproliferative Erkrankung mit gesteigerter klonaler Thrombozytopoese, die zu Thrombosen und Blutungen führt und relativ selten in eine Myelofibrose oder akute myeloische Leukämie übergeht. Die Klonalität kann alle Zellreihen des Kno-

chenmarks oder nur die Megakaryozytopoese betreffen. Nach neueren Befunden erscheint es möglich, dass die essenzielle Thrombozythämie nicht immer klonal ist. Sie könnte daher in manchen Fällen aus einer nichtklonalen Erkrankung hervorgehen.

Vorkommen und Häufigkeit. Genaue Zahlen zur Inzidenz liegen nicht vor. Man schätzt, dass sich die Inzidenzraten zu denen der Polycythaemia vera wie 1:4 verhalten. Beide Geschlechter sind etwa gleich häufig betroffen. Zu Manifestationen kommt es meistens erst nach dem 50. Lebensjahr.

Ätiologie und Pathogenese: Bei 23–50% der Patienten liegt eine somatische Mutation am Gen für die Januskinase 2 vor, das auch bei den anderen myeloproliferativen Erkrankungen in einem hohen Prozentsatz mutiert ist (s. oben). Dieser genetische Defekt bewirkt die Bildung einer permanent aktiven Tyrosinkinase, die den stimulierenden Effekt von Wachstumsfaktoren anhaltend verstärkt. Welche alternativen Mutationen sonst noch vorkommen, ist nicht geklärt.

Bei der klonalen Thrombozytose ist die Bindung des Thrombopoetins an die Megakaryozyten und Thrombozyten abgeschwächt und die Plasmakonzentration des freien Thrombopoetins entsprechend erhöht (▶ Kap. 7.1.7, Regulation der Thrombozytopoese). Da Megakaryozyten und Thrombozyten gegenüber der Thrombopoetinwirkung jedoch hypersensitiv sind, kommt eine Überproduktion zustande.

Komplikationen. Die häufigsten Komplikationen der essenziellen Thrombozythämie sind Thrombosen und Blutungen. Die Thromboseneigung beruht auf einer verstärkten Aggregationsneigung der Plättchen und wahrscheinlich auf einer gesteigerten Thrombinbildung an der Plättchenoberfläche. Die Blutungsneigung tritt erst bei Thrombozytenzahlen $>1000\times10^3/mm^3$ in Erscheinung und wird auf die Bindung von Polymeren des v.-Willebrand-Faktors zurückgeführt.

Klinik. Etwa zwei Drittel der Patienten präsentieren sich ohne Symptome. Sie fallen bei einer routinemäßigen Blutbildkontrolle mit Thrombozytenzahlen $>600\times10^3/mm^3$ auf.

Typisch sind schmerzhafte Mikrozirkulationsstörungen an Zehen und Füßen (Erythromelalgie), die zu Nekrosen führen können. Auch flüchtige zerebrale Ischämien sind nicht selten. Die mikrovaskulären Verschlüsse sprechen prompt auf Acetylsalicylsäure an, was für eine potenziell reversible Plättchenaggregation spricht. Thrombosen in den großen Gefäßen betreffen überwiegend die Arterien von Risikopatienten mit einem Gefäßleiden oder Thrombosen in der Anamnese. Es kommen aber auch Venenthrombosen mit Embolien vor.

Blutungen erfolgen am häufigsten aus dem Gastrointestinaltrakt, treten aber auch an der Haut, in Gelenken, Harnwegen und im ZNS auf.

Bei 40% der Patienten ist die Milz vergrößert. Sie kann sich durch stille Autoinfarkte verkleinern.

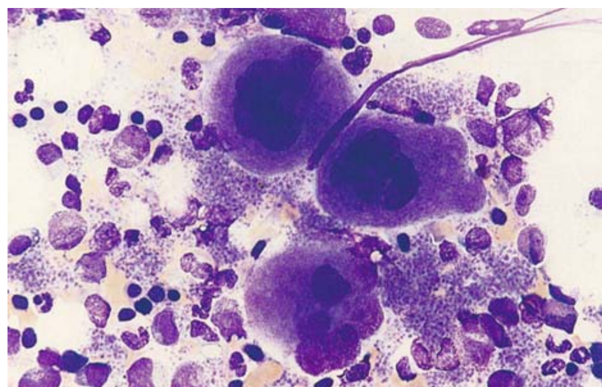


Abb. 7.35. Knochenmark bei essenzieller Thrombozythämie mit drei reifen Megakaryozyten und großen Thrombozytenaggregaten (aus Löffler et al. Atlas der klinischen Hämatologie. 6. Aufl., Springer, Berlin 2004)

Diagnostik.

Laborbefunde

Thrombozytenzahl $>600\times10^3/mm^3$, meistens $>1000\times10^3/mm^3$. Im Ausstrich Anisozytose und Verklumpung der Plättchen. Im Knochenmarkpunktat Vermehrung der Megakaryozyten mit atypischen Formen (Abb. 7.35). Rotes Blutbild unauffällig, Eisenmangel bei chronischen Blutverlusten. Granulozytäre Leukozytose bis $15.000/mm^3$ in etwa 50% der Fälle. Prothrombinzeit und PTT normal. Gelegentlich Pseudohyperkaliämie durch Plättchenzerfall im Reagenzröhrchen.

Differenzialdiagnosen. Die essenzielle Thrombozythämie ist im Wesentlichen eine Ausschlussdiagnose. Zur klinischen Abgrenzung sekundärer Thrombozytosen kann die Gegenüberstellung in Tab. 7.9 dienen.

Therapie. Generell können Thrombose- und Blutungsneigung durch Absenken der Thrombozytenzahl auf $<500\times10^3/mm^3$ wirksam behandelt werden. In akut bedrohlichen Situationen durch Thrombosen oder Blutungen gelingt das am schnellsten mit der Plättchenapherese. In der Langzeitprophylaxe werden Hydroxyharnstoff und Interferon-α eingesetzt, möglichst aber keine Alkylanzien, weil sie das Leukämierisiko signifikant erhöhen.

Asymptomatische Patienten <60 Jahre benötigen keine Therapie. Bei Patienten >60 Jahre und Risikopatienten (mit Atherosklerose oder durchgemachter Thrombose) ist Acetylsalicylsäure indiziert, sofern die Plättchenzahl $<1000\times10^3/mm^3$ beträgt, im Bedarfsfall auch eine Reduktion der Plättchenzahl. Das Zigarettenrauchen begünstigt Thrombosen und ist unbedingt zu unterlassen. Viele Patienten mit $<1500\times10^3/mm^3$ Thrombozyten sind blutungsgefährdet. Bei den Anzeichen einer Blutungsneigung sind die Plättchen auf mindestens $500\times10^3/mm^3$ zu senken und Inhibitoren der Plättchenaggregation streng kontraindiziert.

Tabelle 7.9. Unterschiede zwischen klonaler und sekundärer Thrombozytose

Befund	Klonal	Sekundär
Allgemeinerkrankung	nein	oft vorhanden
Digitale oder zerebrale Ischämie	häufig	nein
Arterielle oder venöse Thrombose in großen Gefäßen	Risiko erhöht	nein
Blutungsneigung	ja (bei 40%)	nein
Splenomegalie	ja (bei 40%)	nein
Riesenplättchen im Blutausstrich	ja	nein
Plättchenfunktion	abnorm	normal
Megakaryozyten im Knochenmark	vermehrt	vermehrt
Formanomalien der Megakaryozyten	ja	nein

7

Prognose. Von allen myeloproliferativen Erkrankungen nimmt die essenzielle Thrombozythämie den günstigsten Verlauf. Die 10-Jahresüberlebensraten liegen zwischen 64 und 80%. Häufigste Todesursachen sind thrombotische Komplikationen wie Herzinfarkt und akute Leukämien.

Reaktive (sekundäre) Thrombozytosen

Definition. Nichtklonale Vermehrung der Thrombozyten im peripheren Blut auf $>500\times10^3/mm^3$.

Ätiologie und Pathogenese. Zu unterscheiden ist zwischen flüchtigen und länger anhaltenden Thrombozytosen:
- **Kurzfristige Thrombozytosen:** Vorkommen nach akutem Blutverlust, in der Erholungsphase von einer Thrombozytopenie, bei akuten Infektionen und Entzündungen und nach starker körperlicher Anstrengung.
- **Langfristige Thrombozytosen:** Vorkommen bei Eisenmangel, hämolytischen Anämien, Zustand nach Splenektomie, Karzinomen (auch okkulten!), chronischen Entzündungsprozessen (Pneumonie, Empyem, Tuberkulose, Kollagenkrankheiten, chronisch-entzündlichen Darmkrankheiten) und durch Pharmaka (Vincristin, Retinoin, Zytokine, Wachstumsfaktoren).

In allen Fällen ist die Produktion von Thrombopoetin gesteigert, häufig nach Stimulation mit dem Akute-Phase-Protein Interleukin-6 und anderen Zytokinen. Der Plasmaspiegel des Thrombopoetins ist auch bei den äußerst seltenen hereditären Thrombozytosen erhöht, die einen heterogenen Erbgang haben.

Klinik. Da reaktive Thrombozytosen weder Thrombosen noch Blutungen verursachen, wird das klinische Bild vom auslösenden Krankheitszustand bestimmt. Bei asymptomatischen Patienten ist immer an ein okkultes Karzinom zu denken.

Diagnostik.
Laborbefunde: Thrombozytenzahl zwischen 500×10^3 und $1000\times10^3/mm^3$, selten höher. Morphologie und Aggregationsverhalten der Plättchen sind normal, die Megakaryozyten im Knochenmarkpunktat vermehrt. Pseudohyperkaliämie und Erhöhung der sauren Phosphatase durch Plättchenzerfall im Glasröhrchen kommen vor.

Therapie. Liegen bei Patienten mit hohem Thromboserisiko (Bettlägerigkeit, Gefäßleiden) die Thrombozytenzahlen $>1.000.000/mm^3$, ist eine Thromboseprophylaxe mit Acetylsalicylsäure oder Low-Dose-Heparin angezeigt.

7.4.3 Myelodysplastische/myeloproliferative Krankheiten

Chronische Myelomonozytenleukämie (CMML)

Definition. Myeloproliferative Erkrankung mit dysplastischen Anomalien in den 3 Zellreihen des Knochenmarks, einer Monozytose von $1000/mm^3$, weniger als 3% Blasten im peripheren Blut und weniger als 20% Blasten im Knochenmark.

Vorkommen und Häufigkeit. Die Erkrankung ist selten und befällt in 75% der Fälle Personen >60 Jahre.

Ätiologie und Pathogenese. Es dürfte ein Folge von somatischen Mutationen vorliegen. Ein Ph1-Chromosom fehlt. In einer Untergruppe liegt die mit dem PDGFβ-Rezeptor assoziierte Tyrosinkinase infolge einer Translokation in aktivierter Form vor und verstärkt die Wirkung des von den Thrombozyten sezernierten Wachstumsfaktors.

Klinik. Die proliferative Variante ist mit Vergrößerung von Milz, Lymphknoten und Leber verbunden, sie kann Gewebe infiltrieren und mit Pleuritis, Perikarditis und Aszites einhergehen. Die Leukozyten steigen auf $12\times10^3/mm^3$ mit Vermehrung der Monozyten (Abb. 7.36). Im Knochenmark vermehrt Monozyten. Die nichtproliferative Variante ist durch Zytopenie mit relativer Monozytose gekennzeichnet. Die Patienten sind anämisch, leiden an Schwäche, Fieber und Infektionen.

Therapie. Da die meisten Patienten über 60 Jahre alt sind, kommt eine Stammzellentransplantation meistens nicht in Betracht. Symptomatisch sind Erythrozytentransfusionen und bei Infek-

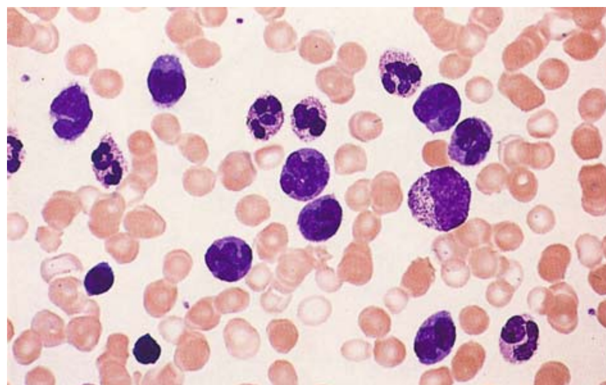


Abb. 7.36. Blutausstrich bei chronischer Myelomonozytenleukämie mit erheblicher Vermehrung von Monozyten. Rechts von der Mitte ein unreifer Myelozyt (aus Löffler et al. Atlas der klinischen Hämatologie. 6. Aufl., Springer, Berlin 2004)

tionen Antibiotika indiziert. Beim Übergang in eine Myeloblastenleukämie kommt eine Chemotherapie zum Einsatz. Patienten mit der mutierten Tyrosinkinase sprechen auf Imatinib an.

Juvenile chronische myelomonozytäre Leukämie (JMML)

Variante, die Kinder unter 4 Jahren befällt und in 10% der Fälle mit Neurofibromatose assoziiert ist. Ursache ist in manchen Fällen eine Mutation des RAS-Proteins, das der Signalübertragung von Wachstumsfaktoren dient. Generell besteht eine Hypersensitivität gegenüber GM-CSF.

Klinik. Leber-, Milz- und Lymphknotenschwellungen und leukämische Infiltrate in Haut, Lunge und Gastrointestinaltrakt.

Diagnostik. Im Blutbild Anämie, Thrombozytopenie und bis zu 100×10^3 Leukozyten, überwiegend Monozyten. Im Knochenmark Hyperplasie mit vermehrten Vorstufen von Monozyten und Granulozyten.

Therapie und Prognose. Chemotherapie und Knochenmarktransplantationen haben enttäuscht. Neuerdings werden Versuche mit 13-cis-Retinoinsäure unternommen. Der Verlauf ist relativ akut mit tödlichem Ausgang nach durchschnittlich 9 Monaten.

7.4.4 Myelodysplastische Syndrome

Definition. Sammelbegriff für eine Gruppe klonaler hämatologischer Erkrankungen, die durch Knochenmarkinsuffizienz und die Produktion myeloblastischer leukämischer Zellen gekennzeichnet sind.

Vorkommen und Häufigkeit. Die Angaben zur Inzidenz schwanken zwischen 35 und >100 pro 1 Million Einwohner. In den USA erwartet man etwa 5000 neue Fälle pro Jahr. Betroffen sind ganz überwiegend ältere Personen. Das Durchschnittsalter bei Krankheitsbeginn beträgt 70 Jahre.

Tabelle 7.10. WHO-Klassifikation der myelodysplastischen Syndrome

Refraktäre Anämie	– mit Ringsideroblasten – ohne Ringsideroblasten
Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie	
Refraktäre Anämie mit Blastenexzess (<20%)	
5q-Syndrom	
Unklassifizierbares myelodysplastisches Syndrom	

Klassifikation. Die WHO-Klassifikation zeigt Tab. 7.10.

Ätiologie. Die meisten myelodysplastischen Syndrome entstehen spontan, d.h. ohne erkennbare Ursache. Neben diesen primären kommen sekundäre Formen vor, die durch ionisierende Strahlen oder Chemotherapeutika induziert werden. Die neoplastische Transformation betrifft jeweils eine multipotente myeloische Progenitorzelle, von der Reifungsstörungen in allen Zellreihen des Knochenmarks ausgehen. Es wurden einige Onkogene nachgewiesen, die durch Punktmutationen aus Protoonkogenen entstanden sind, besonders in der Genfamilie »ras« (H-ras, K-ras, N-ras). Klonale Chromosomenanomalien werden in 40–70% der Fälle gefunden, allerdings ohne enge Korrelation zu den Krankheitsbildern. Zu den häufigeren gehören ein Extrachromosom 8, Verlust des langen Armes der Chromosomen 5, 7, 9, 20 oder 21, sowie eine Trisomie der Chromosomen 7 und 9. Ein charakteristisches klinisches Bild entsteht bei interstitieller Deletion der langen Armes von Chromosom 5 (sog. 5q-Syndrom).

Pathogenese.
Erythropoese: Die stets vorhandene Anämie ist durch eine ineffektive Erythropoese bedingt. Viele Vorläuferzellen gehen schon im Knochenmark zugrunde. Die Erythroblasten sprechen vermindert auf EPO an. Es entstehen megaloblastäre Formen und infolge gestörter Eisenverwertung Sideroblasten (Abb. 7.37). Die Bildung von Hb F kann gesteigert sein. Die Erythrozyten weisen eine verminderte osmotische Resistenz auf. Ihr Gehalt an Pyruvatkinase ist herabgesetzt und an der Zelloberfläche werden veränderte Antigene exprimiert.

Granulozytopoese: Die Mehrzahl der Patienten präsentiert sich mit einer Neutropenie oder entwickelt sie im Krankheitsverlauf. Im Blutausstrich zeigen die Neutrophilen diverse Abnormitäten: vergrößerte Granula, Hypogranulation oder fehlende Granula, Hyper- oder Hyposegmentierung des Zellkerns und oft einen basophilen Plasmaring in der Zellperipherie. Im Knochenmark manifestiert sich die Reifungsstörung der weißen Reihe in einer Linksverschiebung der Granulozytopoese. Die Granulation

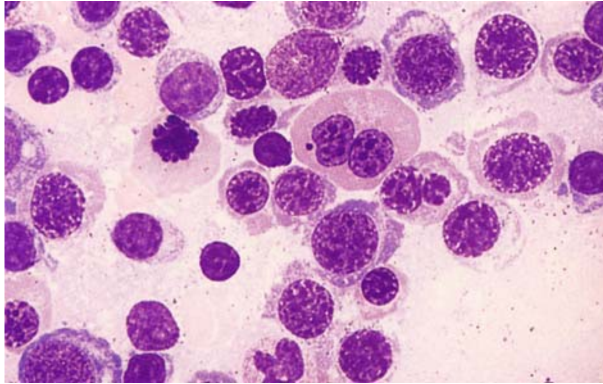


Abb. 7.37. Knochenmarkausstrich bei myelodysplastischem Syndrom mit megaloblastären Erythroblasten, in der Mitte oben eine zweikernige Form (aus Löffler et al. Atlas der klinischen Hämatologie. (6. Aufl., Springer, Berlin 2004)

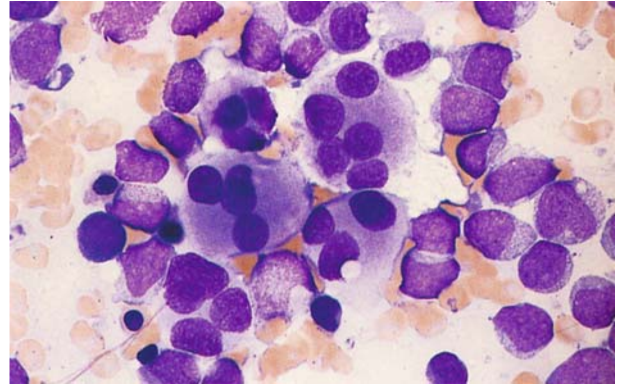


Abb. 7.39. Knochenmarkausstrich bei myelodysplastischem Syndrom: Störung der Thrombozytopoese mit mehrkernigen Megakaryozyten, vereinzelt Myeloblasten (aus Löffler et al. Atlas der klinischen Hämatologie. 6. Aufl., Springer, Berlin 2004)

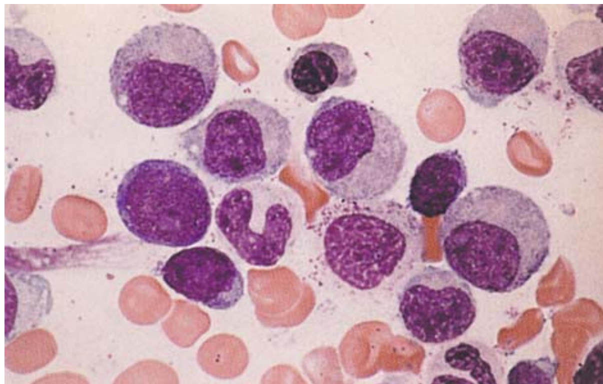


Abb. 7.38. Knochenmarkausstrich bei myelodysplastischem Syndrom. Granulozyten und Myelozyten haben keine erkennbare Granulation (aus Löffler et al. Atlas der klinischen Hämatologie. 6. Aufl., Springer, Berlin 2004)

der Myelozyten und Metamyelozyten ist vermindert (Abb. 7.38). Eine erhöhte Anfälligkeit der Patienten gegen bakterielle Infekte weist auf Funktionsstörungen der Neutrophilen hin. Am Prozentsatz der Myeloblasten ist der Grad der Differenzierungsstörung abzulesen. Initial beträgt der Blastenanteil <5%. Er kann bis 20% steigen. Bei Werten >20% wird das Vorliegen einer akuten myeloischen Leukämie angenommen.

Thrombozytopoese: Eine Thrombozytopenie liegt bei 50% der Patienten vor, bei 5% als einzige Zytopenie. Im Blutausstrich findet man neben Riesenplättchen auch granulafreie Exemplare. Die Megakaryozyten im Knochenmark sind oft klein mit wenig gelapptem Kern, können auch mehrkernig sein (Abb. 7.39). An funktionellen Anomalien mit Blutungsneigung wurden verminderte Plättchenaggregation und ein Glanzmann-Defekt (verändertes Glykoprotein GPIIb/IIIa) nachgewiesen.

Klinik. Die myelodysplastischen Syndrome können lange Zeit asymptomatisch bleiben. In dieser Phase werden sie gewöhnlich bei Untersuchungen aus anderem Anlass erkannt. Die meisten Patienten sind älter als 50 Jahre. Die Initialsymptome sind entweder auf die Anämie (Müdigkeit, Schwäche), die Neutropenie (Infekte) oder die Thrombozytopenie (Blutungen) zu beziehen. Im Einzelnen werden nachstehende Erscheinungsformen unterschieden.

Refraktäre Anämie: Hyporegeneratorische Anämie mit verminderten Retikulozyten. Im Knochenmark keine Sideroblasten und keine Vermehrung der Blasten. Neutropenie und Thrombozytopenie kommen vor, doch fehlen Zeichen einer Dysgranulozytopoese und Dysmegakaryozytopoese.

Refraktäre Anämie mit Sideroblasten: Erkrankung des höheren Alters. Therapieresistente makrozytäre Anämie mit gering herabgesetzter oder normaler Zahl der Leukozyten und Thrombozyten. Zeichen der Dyserythropoese im Blut- und Knochenmarkausstrich. Häufig Chromosomenanomalien. Sideroblasten mit ringförmiger Eisenablagerung infolge gestörten Eiseneinbaus in das Protoporphyrin-Molekül. Mäßige Retikulozytose (5–20%). Serumeisen und Ferritin erhöht. Hyperbilirubinämie durch intramedulläre Hämolyse. Es kann zur Hämosiderose kommen. Oft jahrelanger Verlauf mit tolerierter Anämie. Relativ selten Übergang in ein Knochenmarkversagen mit Panzytopenie, Infekten und Blutungen. Bei 10% der Patienten finale Myeloblastenleukämie.

Refraktäre Anämie ohne Sideroblasten: Der sideroblastischen Variante ähnlich, aber ohne abnorme Eisenspeicherung. Tendenz zur Makrozytose, Anisozytose und Poikilozytose. Ineffektive Erythropoese. Allenfalls leichte Leukopenie und Thrombozytopenie, jedoch Zeichen der Dysgranulozytopoese und Dysmegakaryozytopoese. Finale akute Leukämie in 15% der Fälle. Lebenserwartung 5–6 Jahre.

Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie: Panzytopenie mit dysplastischen Anomalien in zwei oder drei Zellreihen

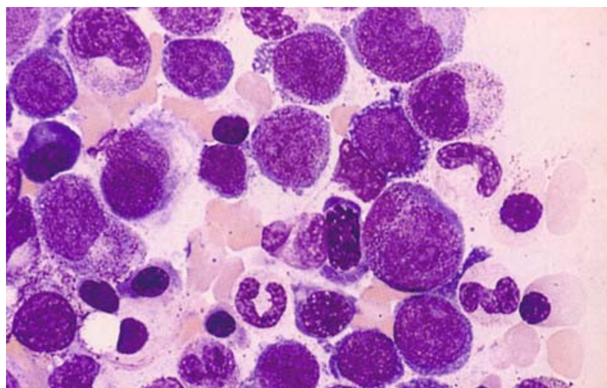


Abb. 7.40. Knochenmarkausstrich bei myelodysplastischem Syndrom. Linksverschiebung der Granulozytopoese mit 2 Myeloblasten rechts im Bild. (aus Löffler et a. Atlas der klinischen Hämatologie. 6. Aufl., Springer, Berlin 2004)

des Knochenmarks. Weniger als 5% Blasten im Blut- und Knochenmarkausstrich. In manchen Fällen >15% Sideroblasten.

Refraktäre Anämie mit Blastenexzess: Anämie mit ovalen Makrozyten, Leukopenie und häufig auch Thrombozytopenie. Dysplasie in allen Zellreihen des Knochenmarks, dazu Myeloblasten: 5–9% (Typ 1) oder 10–19% (Typ 2). Progression in eine akute Myeloblastenleukämie in 50–80% der Fälle (Abb. 7.40).

5q-Syndrom: Refraktäre makrozytäre Anämie bei Deletion des langen Armes am Chromosom 5 (5q-). Leukozyten und Thrombozyten werden normal gebildet. Betroffen sind überwiegend Frauen. Diese Form des myelodysplastischen Syndroms zeichnet sich durch relative Gutartigkeit aus. Die Patienten benötigen langfristig Erythrozytentransfusionen, erleiden aber in weniger als 25% der Fälle eine akute Myeloblastenleukämie.

Therapie.

Symptomatische Maßnahmen

Anämie: Erythrozytentransfusionen bei Absinken des Hb unter 8–9 g/dl. In 25% der Fälle hat rekombinantes Erythropoetin den Transfusionsbedarf deutlich gesenkt (Epoitin alpha, 2-mal 80–120 U/kg s.c. pro Woche). Die Transfusionen sollten zwecks Zerstörung der T-Zellen bestrahlt werden, um Graft-versus-Host-Reaktionen zu vermeiden. Nach >20 Transfusionen kann wegen Eisenüberlastung eine Behandlung mit Desferrioxamin erforderlich werden.

Neutropenie: Die Wachstumsfaktoren G-CSF und GM-CSF erhöhen die Neutrophilenzahl, verbessern aber die Infektabwehr nicht, weil die gebildeten Neutrophilen nicht voll funktionstüchtig sind. Antibiotika und Leukozytentransfusionen sind zur Infektprophylaxe ungeeignet.

Thrombozytopenie: Transfusionen von bestrahlten Thrombozyten bei Blutungen. Bei ungenügender Blutstillung Antifibrinolytika (ε-Aminocapronsäure). Ein klinisch brauchbares Thrombopoetinpräparat steht nicht zur Verfügung.

Vitamine und Anabolika: Vitamin B_6, Androgene und Anabolika haben bei Erwachsenen keine gesicherte Wirksamkeit.

Kausale Maßnahmen

Immunsuppression: Mit dem myelodysplastischen Syndrom assoziierte Autoimmunphänomene wie rheumatoide Arthritis sprechen gut auf Prednison an. Gleichzeitig bessert sich das Blutbild. Doch steigern Steroide die Infektanfälligkeit. Junge Patienten mit niedrigen Plättchenzahlen bessern sich häufig durch Antithymozytenglobulin (ATG).

Antiangiogenese im Knochenmark: Suppression der Neoangiogenese mit Revimid (Thalidomid-Analogon) führte bei 40% der Patienten zum Hämoglobinanstieg. Der Transfusionsbedarf nahm ab oder hörte auf. Ganz erstaunliche Remissionen wurden bei Patienten mit dem 5q-Syndrom erzielt.

DNA-Hypomethylierung: Ein neuer, sehr erfolgversprechender Ansatz ist die Beseitigung der mit Inaktivierung verbundenen Hypermethylisierung von Genen. Als hypomethylisierende Pharmaka wurden Azacitidin und sein Metabolit Decitabin erprobt. Bei tolerablen Nebenwirkungen konnten Remissionsraten bis 60% erreicht werden.

Intensive Therapie

Antileukämische Chemotherapie: Remissions-Induktions-Chemotherapie wie bei der akuten Myeloblastenleukämie. Indiziert bei Patienten <50 Jahren mit Blastenexzess. Der Remission, die in 40–80<% der Fälle gelingt, muss wie bei der akuten Leukämie eine Konsolidierungstherapie folgen.

Stammzellentransplantation: Einzige potenziell kurative Methode. Hohe Komplikationsrate jenseits des 60. Lebensjahres.

7.4.5 Akute myeloische Leukämien (AML)

Definition. Maligne monoklonale Neoplasien myeloischer Stammzellen, die ungehemmt proliferieren und in ihrer Differenzierung auf einer frühen Stufe stehen bleiben.

Vorkommen und Häufigkeit. Häufigste Leukämie bei Neugeborenen, selten bei Kindern (15–18% der Fälle), während auf Erwachsene 80% entfallen. Inzidenz insgesamt etwa 3,6 auf 100.000 Einwohner pro Jahr, jenseits des 65. Lebensjahres 16,2/100.000.

Ätiologie.

Hereditäre Faktoren: Erhöhtes Risiko bei:

- Chromosomenaberrationen wie Down-Syndrom (Trisomie 21), Klinefelter-Syndrom (XXY und Varianten) und Patau-Syndrom (Trisomie 13)

- Erbleiden mit Chromosomeninstabilität wie Fanconi-Anämie, Kostmann-Syndrom und Bloom-Syndrom
- familiärem Vorkommen, besonders unter monozygoten und dizygoten Zwillingen
- kombinierten Immundefektsyndromen.

Erworbene Vorkrankheiten: Chronische myeloische Leukämie, idiopathische Myelofibrose, primäre Thrombozythämie, Polycythaemia vera, aplastische Anämie.

Umweltfaktoren: Strahlenexposition, Chemikalienexposition (Benzol, Herbizide, Pestizide, Petroleumprodukte), Zigarettenrauchen.

Pharmaka: Alkylierende Chemotherapeutika, Chloramphenicol.

Klassifizierung. Die Varianten der AML können identifiziert werden durch:

- die Kombination von Blut- und Knochenmarkzytologie an gefärbten Ausstrichen
- den Immunphänotyp (mittels Flow-Zytometrie oder immunhistochemisch bestimmt)
- histochemische und zytogenetische Analysen.

Zur **zytochemischen Differenzierung** dienen Myeloperoxidase (MPO), Sudan schwarz (SBB), unspezifische Esterase (NSE) und Perjodsäure-Schiff-Reaktion (PAS). Die **zytogenetischen Untersuchungen** werden meistens mit der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) durchgeführt. Trotz einiger Limitationen ist die French-American-British (FAB)-Kassifikation noch überall gebräuchlich (Tab. 7.11).

Klinik. Blässe, Müdigkeit, Schwäche und Belastungsdyspnoe durch die Anämie. Ekchymosen Petechien, Nasen- und Zahnfleischbluten infolge Thrombopenie. Pyogenes Fieber durch Infektionen infolge der Leukopenie. In einem Drittel der Fälle leichte Milz- und Leberschwellung. Lmphknotenschwellungen nur bei der monozytären Variante. Leukämische Zellen können alle Organe infiltrieren ohne größere Dysfunktionen zu bewirken.

Diagnostik.

Laborbefunde

Blutbild: Deutliche Anämie. In der Hälfte der Fälle Leukozyten <5000 mm^3, Neutrophile <1000 mm^3. Mittelwert 15.000 mm^3. Extreme Leukozytosen <100.000 mm^3 nur in 5% der Fälle. Blasten im Knochenmark >20%, im Blutausstrich unterschiedlich. Thrombozyten meistens <100.000 mm^3 mit morphologischen und funktionellen Anomalien.

Knochenmark: Reichlich Blasten. Die normalen Markzellen sind oft stark zurückgedrängt.

Zytogenetik: In der Hälfte der Fälle deutliche Anomalien, die zur Klassifizierung von Bedeutung sind.

Immunphänotyp: Spezifisch myeloisch sind CD 13 oder 33. Das Muster variiert unter den Typen.

Serumwerte: Harnsäure und LDH sind meistens erhöht.

Prognose. Die prognostischen Faktoren sind in Tab. 7.12 zusammengefasst.

Therapie.

Chemotherapie

Standard ist das Vorgehen in 2 Abschnitten mit folgenden Zielen:

- Im ersten Abschnitt soll eine komplette Remission induziert werden.
- Im zweiten Abschnitt Erhaltung der erzielten Remission.

Kriterien der kompletten Remission (CR): Thrombozyten $>100\times10^3/mm^3$, Neutrophile $>1000/mm^3$ und <5% Blasten im Knochenmarkpunktat. Es sollen auch vorhanden gewesene zytogenetische Anomalien der Blasten mit Standardmethoden nicht mehr nachzuweisen sein.

Die Postremissionstherapie hat das Ziel, die residualen Leukämiezellen zu zerstören und dadurch einen Rückfall zu verhindern.

Nebenwirkungen und unterstützende Maßnahmen: Die Chemotherapie führt zum Haarausfall und zur Mundschleimhautentzündung. Durch die vorübergehende Leukopenie besteht eine hohe Infektanfälligkeit und durch die Thrombopenie ist die Gefahr von Blutungen vorhanden. Die Patienten sind in keimarmen Räumen zu isolieren und nach Bedarf mit Plättchentransfusionen und Antibiotika zu behandeln. Eine stärkere Anämie ist vor Therapiebeginn auf >8 g Hb/dl anzuheben.

Remissioninduktion: Durchgeführt wird sie mit einer Kombination von Cytosinarabinosid (abgekürzt Cytarabin oder ara-C) und einem Anthracyclin (Daunorubicin oder Idarubicin). Cytarabin ist ein Antimetabolit, der die Zelle durch Einbau in die DNA zum Absterben bringt, Anthrazykline stabilisieren die reversible Bindung der Topoisomerase an die DNA, was zum Zelltod führt. Standard ist das 7+3 Regime:

- Tag 1–7 Verabreichung von ara-C (täglich 100–200 mg als kontinuierliche intravenöse Infusion über zentralen Venenkatheter)
- Tag 1, 2 und 3 Daunorubicin (40–60 mg/m^2 KOF als einzelne schnelle intravenöse Infusion).

Das Knochenmarkpunktat wird 2–3 Wochen nach Therapiebeginn kontrolliert. Die komplette Remissions-(CR-)Rate beträgt durchschnittlich 60–70%, variiert aber zwischen 20 und 90%. Wenn das Knochenmark noch >5% Blasten enthält, wird ein zweiter Zyklus mit reduzierter Dosis (5+2 Regime) durchgeführt. Erweist sich das Mark als hypoplastisch, wird abgewartet, bis geklärt ist, ob die Leukämie wieder erscheint. Nach einem erfolglosen zweiten Zyklus ist eine Stammzellentransplantation indiziert.

Tabelle 7.11. French-American-British-(FAB-)Klassifikation der akuten myeloischen Leukämien (AML)

Typ	Anteil in %	Knochenmark	Immunphänotyp	Zytogenetische Marker	Klinik
Akute Myeloblastenleukämie ohne Differenzierung (FAB-Typ M0) (frühe Progenitorzell-Leukämie)	3	Ausschließlich unreife Blasten mit feinstrukturiertem Kern, hellen Nukleolen ohne Granula im schmalen Plasmasaum und zu 97% ohne zytochemische Reaktionen (Abb. 7.41).	$CD13^{+}$ und $CD33^{+}$ (können fehlen), möglich auch $CD34^{+}$, TdT^{+}	abnorme Karyotypen an den Chromosomen 5, 7, 8 und 13	
Akute Myeloblastenleukämie ohne Reifung (FAB-Typ M1)	15–20	Überwiegend große unreife Blasten, Relation von Kern : Plasma = 1:1, feinstrukturierte Kerne mit hellen Nukleolen, peroxidasepositive Reaktion bei >3% der Blasten, <10% Promyelozyten und reife Neutrophile.	CD13, CD33, HLA-DR	Vorkommen von Trisomie 8, Monosomie 7, Trisomie 21	
Akute Myeloblastenleukämie mit Reifung (FAB-Typ M2)	25–30	>20% Blasten mit höherer Relation von Kern : Plasma und dichterem Kern als beim Typ M1. Ausreifung über das Promyelozytenstadium hinaus. In den Blasten azurophile Granula, die mit MPO und SBB positiv, mit NSE negativ reagieren. Die Differenzierung geht über die Promyelozytenstufe hinaus (Abb. 7.42).	CD13, CD15, CD33, $HLA\text{-}DR^{-}$	häufig Translokation t(8;21)(q22;q22)	Bei 25% der Patienten Splenomegalie, bei 20% extramedulläre Manifestationen.
Akute Promyeolzytenleukämie (FAB-Typ M3)	10–15	Es dominieren atypische Promyelozyten in 2 Varianten: – hypergranuläre mit großen basophilen Granula und Auerstäbchen (M3) – hypogranuläre mit einem Kern aus 2 Segmenten (M3v). Die großen Granula und Auerstäbchen bei M3 reagieren mit MPO und SBB stark positiv (Abb. 7.43).	$CD13^{+}$ $CD33^{+}$, $CD14^{-}$, $CD34^{-}$ $HLA\text{-}DR^{-}$	Translokation t(15;17)(q22;q22). Sie führt zu einem abnormen intrazellulären Retinsäurerezeptor, der die weitere Differenzierung der Promyelozyten hemmt.	Leukozyten bei der häufigeren Variante $<5\times10^{3}/mm^{3}$, bei der Variante M3v 50–$200\times10^{3}/mm^{3}$. Die Promyelozyten enthalten ein Prokoagulans (Gewebsfaktor), das beim Zellzerfall durch Zytostatika zur disseminierten intravaskulären Gerinnung führen kann. Durch Freisetzung eines Plasminogenaktivators steigern sie die Fibrinolyse.
Akute myelomonozytäre Leukämie (FAB-Typ M4)	20–30	Myeloblasten, Promyelozyten und Monoblasten zusammen <20%. Insgesamt über 20% monozytoide Zellen mit positiver unspezifischer Esterasereaktion. Im peripheren Blut $>5\times10^{3}$ Monozyten/mm^{3}.	CD11b, Cd13, CD14, CD33, HLA-DR		Häufig extramedulläre Manifestationen: Gingivahyperplasie, Infiltrate in der Haut und den Meningen.

Tabelle 7.11 (Fortsetzung)

Typ	Anteil in %	Knochenmark	Immunphänotyp	Zytogenetische Marker	Klinik
Akute Monozytenleukämie (FAB-Typ M5)	2–9	>80% der Zellen vom Monozytentyp: – Monoblasten – Promonozyten – Monozyten. **Variante M5a:** Ausschließlich große Monoblasten mit breitem basophilem, granulafreiem Plasmasaum (Abb. 7.44). **Variante M5b:** Geringerer Blastenanteil, mehr Promonozyten und Monozyten. **Eosinophile Variante:** Mit atypischen Eosinophilen (5–30%).	CD11, CD14, CD64, CD68	Translokationen t(9;11)(p22;q23)	Häufig Leber-, Milz- und Lymphknotenschwellung, bei Variante M5b zusätzlich Gingivahyperplasie. Bei 30–50% der Patienten Leukozytenzahlen im peripheren Blut bis >100×10³/mm³, überwiegend Monozyten. Blastenanteil bei M5a höher als bei M5b. Relativ schlechtes Ansprechen auf die Chemotherapie.
Akute Erythroleukämie (FAB-Typ M6)	3–5	>20% Myeloblasten und >50% teilweise bizarre erythroide Vorstufen, darunter Proerythroblasten und megaloblastoide Formen. Diese Mischform aus myeloiden und erythroiden Elementen wird als M6a von der rein erythroiden Form M6b abgegrenzt (Abb. 7.45). Vorläufer der AEL ist nicht selten ein myelodyplastisches Syndrom. Die Erythroblasten reagieren mit PAS positiv. Im Gegensatz zur myeloischen Reihe sind sie MPO- und NSE-negativ. **Blutbild:** Anämie mit kernhaltigen roten Zellen, starker Anisozytose und Poikilozytose, aber wenig zirkulierende Blasten. Zunächst normale Leukozyten- und Thrombozytenzahl.	Die Myeloblasten haben CD13 und CD33. Im Zytoplasma der Erythroblasten ist mit monoklonalen Antikörpern Glycophorin A nachzuweisen.		Die überwiegend älteren Patienten haben Anämiesymptome und häufig einen rheumatischen Beschwerdekomplex mit polyklonaler Hypergammaglobulinämie. Manchmal sind Leber und Milz vergrößert. Auf die Chemotherapie sprechen sie relativ schlecht an.
Akute Megakaryoblastenleukämie (FAB-Typ M7) (Früher als akute Myelofibrose oder maligne Myelosklerose angesehen.)	3–5	Schwierig zu aspirieren, >20% Megakaryoblasten, die teils wie Lymphoblasten aussehen, teils die dreifache Größe haben mit Vakuolen und hellen Nukleolen im hellblauen Kern (lymphoides Aussehen). Die Knochenmarkbiopsie ergibt in 90% der Fälle eine Fibrose. Zytochemisch zeigen Megakaryoblasten eine negative MPO-, SBB- und meistens auch NSE-Reaktion. Neben den Blasten atypische Megakaryozyten. Im peripheren Blut Anämie und Leukopenie, Thrombozyten häufig noch >100×10³/mm³, aber mit vermindertem Aggregationsvermögen.	CD42b, CD41 oder CD61. Positive Reaktion mit Antikörpern gegen v.-Willebrand-Faktor und die Glykoproteine IIb/IIIa, die zur Unterscheidung von Myeloblasten wichtig ist.	Anomalien an den Chromosomen 3 und 21	Der AmegL gehen manchmal myeloproliferative Erkrankungen voraus. Nur in diesen Fällen Splenomegalie. Die Ansprechbarkeit auf konventionelle Chemotherapie ist meistens schlecht. Eine Remission führt häufig zur Rückbildung der Fibrose, die auf einer Stimulation der Stromazellen durch Wachstumsfaktoren aus den Megakaryoblasten beruht.

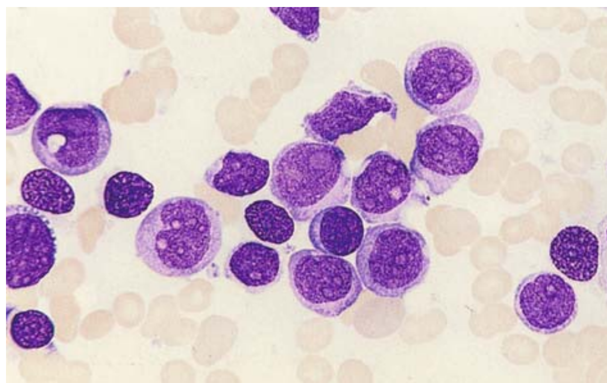


Abb. 7.41. Knochenmarkausstrich bei akuter Myeloblastenleukämie Subtyp M0 mit undifferenzierten Blasten unterschiedlicher Größe mit deutlichen Nukleolen im Zellkern (aus Löffler et al. Atlas der klinischen Hämatologie. 6. Aufl., Springer, Berlin 2004)

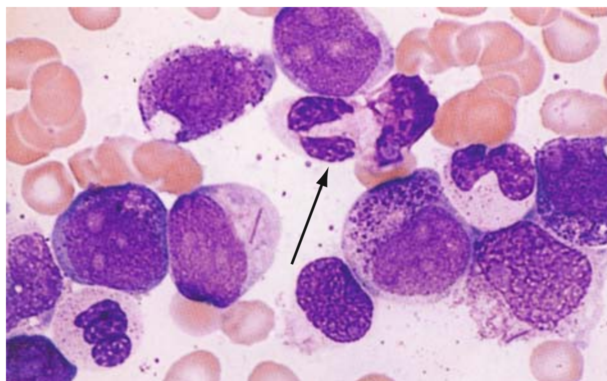


Abb. 7.42. Knochenmarkausstrich bei akuter Myeloblastenleukämie Subtyp M2. Myeloblasten, einer mit Auerstäbchen, daneben Promyelozyten, Myelozyten und drei reife Neutrophile (aus Löffler et al. Atlas der klinischen Hämatologie. 6. Aufl., Springer, Berlin 2004)

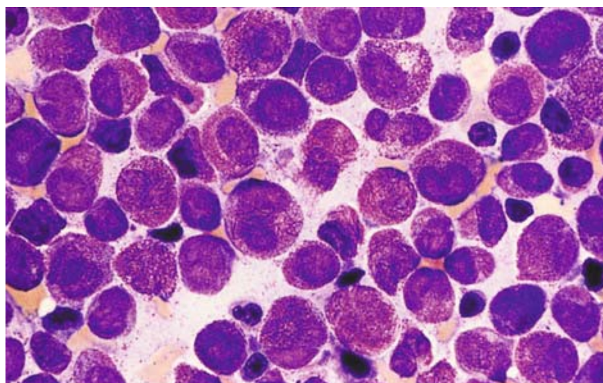


Abb. 7.43. Knochenmarkausstrich bei akuter Promyelozytenleukämie Subtyp M3. Dichte Ansammlung atypischer Promyelozyten mit Auerstäbchen im Zytoplasma (aus Löffler et al. Atlas der klinischen Hämatologie. 6. Aufl., Springer, Berlin 2004)

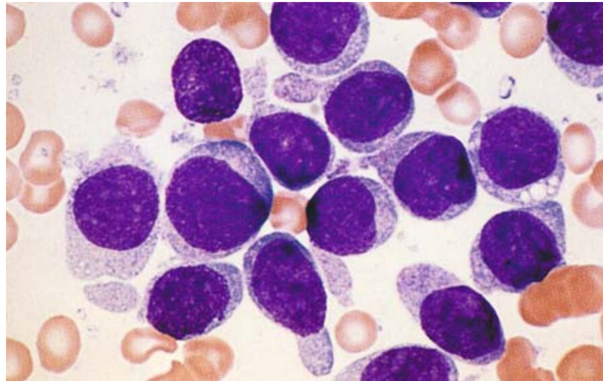


Abb. 7.44. Knochenmarkausstrich bei akuter Monoblastenleukämie Subtyp M5a. Unreife Monoblasten mit basophilem, granulafreiem Plasmasaum (aus Löffler et al. Atlas der klinischen Hämatologie. 6. Aufl., Springer, Berlin 2004)

Postremissionstherapie: Patienten, die nach der Induktionsphase in einer kompletten Remission sind, erhalten das 7+3 Regime mit denselben Mitteln in unveränderter Dosierung einmal monatlich für die Dauer von 4–12 Monaten. Mit diesem Vorgehen beträgt die Remissionsdauer im Durchschnitt 1 Jahr. Etwa 10–20% erreichen ein rezidivfreies Überleben (RFS).

Therapie der akuten Promyelozytenleukämie (FAB-Typ M3): Bei dieser PML ist eine einzigartige Behandlungsmöglichkeit gegeben. Denn der defekte Retinsäurerezeptor spricht auf Gaben von All-trans-Retinsäure ATRA) an, das die Promyelozyten zur Differenzierung bringt. Die Remissionsinduktion erfolgt mit Idarubicin 12 mg/m^2 KOF/Tag, an den Tagen 2, 4, 5, und 8 und mit ATRA 45 mg/m^2 KOF/Tag fortlaufend. Nach der Remission ist die tägliche Einnahme von ATRA (Tretinoin) langfristig fortzusetzen, mit Idarubicin in Intervallen. In den ersten 3 Wochen kann eine fieberhafte Reaktion mit Lungen- und Perikardbeteiligung auftreten, die aber mit Dexamethason zu beherrschen ist. Falls Resistenz auftritt, ist eine Behandlung mit Arsentrioxid (ATO) Erfolg versprechend.

Prognostische Faktoren bei der Standardtherapie: Die Prognose wird zum einen durch die Therapie-induzierte Mortalität belastet, die zwischen 5 und 30% variiert. Sie nimmt mit dem Alter zu, ist bei hämatologischen Vorerkrankungen (Myelodysplasie) erhöht und steigt mit dem Grad der körperlichen Schwäche der Patienten. Zum anderen verschlechtert sich die Prognose mit dem Grad der Therapieresistenz. Diese äußert sich darin, das keine oder nur eine kurzfristige CR erreicht wird. Maßgebend für die Resistenz sind der Subtyp der Leukämie und die Art der zytogenetischen Anoma-

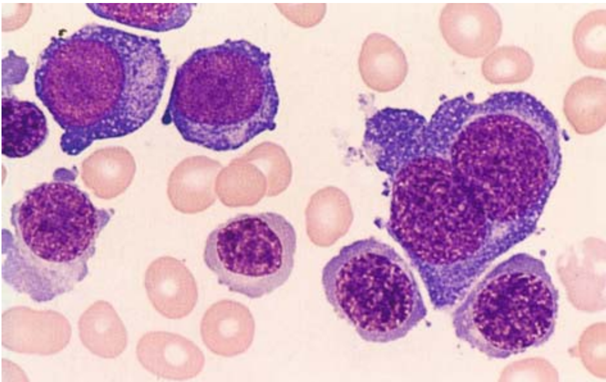


Abb. 7.45. Knochenmarkausstrich bei akuter Erythroleukämie Subtyp M6b. Megaloblastoide Erythropoese, eine zweikernige Zelle (aus Löffler et al. Atlas der klinischen Hämatologie. 6. Aufl., Springer 2004)

lien. Ein wichtiger Parameter für die Prognose ist die Dauer der ersten CR, die länger als ein Jahr betragen sollte.

Intensivierte Therapie

Um Quote und Dauer der CR zu verbessern, werden zur Induktion der Remission und in der Postremissionsphase vielfach erheblich höhere Dosen von ara-C eingesetzt:

- hochdosiertes ara-C (HDAC) mit 2–6 g/m^2 KOF/Tag und
- intermediäres ara-C (IDAC) mit 0,4–1,0 g/m^2 KOF/Tag.

Unter den erhöhten Dosierungen des ara-C nimmt die 4-Jahresüberlebensdauer zu, gleichzeitig aber auch die Therapie-induzierte Mortalität, so dass sich hinsichtlich der gesamten Überlebensquote keine signifikanten Unterschiede ergeben. Die Therapieresistenz konnte nicht durchbrochen werden.

Stammzellentransplantation

Die allogene Stammzellentransplantation wird bei Patienten <60 Jahren in der ersten Remission durchgeführt, sofern ein HLA-kompatibler Spender vorhanden ist. Nach erfolgreicher Transplantation ist das Rezidivrisiko sehr niedrig, doch haben die Patienten ein höheres Therapie-induziertes Risiko, das den Überlebensvorteil gegenüber einer Chemotherapie häufig ausgleicht. Bei zytogenetischen Anomalien mit Resistenz gegen die Chemotherapie ist aber ein Vorteil zu erwarten, der vor allem auf der Graft-versus-Host-Reaktion beruht, die auch eine Graft-versus-Leukämie-Reaktion ist. Bei autologen Stammzellentransfusionen entfällt dieser Effekt. Obwohl besser verträglich, ist deren Vorteil gegenüber der Chemotherapie fraglich.

7.5 Lymphoide Neoplasien

Lymphoide Neoplasien

Akute Lymphoblastenleukämie (ALL)
Chronische lymphatische B-Zell-Leukämie (CLL)
Haarzellen-Leukämie (HCL)
Non-Hodgkin-Lymphome
- B-Zell-Lymphome
- T-Zell-Lymphome

Morbus Hodgkin
Plasmazelluläre Neoplasien
Makroglobulinämie Waldenström
H-Ketten-Krankheiten
Amyloidosen

7.5.1 Klassifizierung

Die lymphoide Progenitorzelle bringt 2 Zelltypen hervor:

- B-Zellen
- T-Zellen.

Beide sind Immunzellen, die eng zusammenwirken. Maligne monoklonale Proliferationen können von allen Entwicklungsstufen der B- und der T-Zellreihe ausgehen (▶ Kap. 7.1). Die Malignom-

Tabelle 7.12. Prognostische Faktoren der AML

Determinante	Günstig	Ungünstig
Alter	<45 Jahre	<2 Jahre >60 Jahre
Leukozytenzahl	$<25\times10^3/mm^3$	$>100\times10^3/mm^3$
FAB-Typ	M3, $M4_{eo}$	M0, M5a, M5b, M6, M7
Zytogenetik	t(15;17), inv16	Abnormitäten der Chromosomen 5, 7, 8
Extramedullärer Befall	ohne	mit
Auerstäbchen	vorhanden	fehlen
Markfibrose	ohne	mit
Chemotherapiezyklen bis zur kompletten Remission	einzelne	multiple

zellen zirkulieren im Blut, werden im lymphatischen Gewebe sesshaft oder befallen extranodale Gewebe. Entsprechend lassen sich lymphatische Leukämien, Lymphome und extranoduläre lymphoide Manifestationen unterscheiden. Es kommen aber häufig Überschneidungen vor, was bei dem Systemcharakter dieser Neoplasien nicht unerwartet ist.

Morphologische, immunologische, zytogenetische und DNA-Analysen haben es ermöglicht, die verschiedenen klonalen lymphoiden Neoplasien ihren Zellreihen und normalen Reifungsstadien zuzuordnen. Unter zusätzlicher Berücksichtigung klinischer Manifestationen ist von der WHO eine neue Klassifikation erstellt worden (Tab. 7.13). Die Darstellung in diesem Kapitel ist nach den bekannten klinischen Kategorien erfolgt, in denen die Non-Hodgkin-Lymphome dem Hodgkin-Lymphom gegenübergestellt werden.

7.5.2 Akute Lymphoblastenleukämie (ALL)

Definition. Maligne klonale Proliferation lymphoider Vorläuferzellen, aus der B- und T-Zellreihe.

Vorkommen und Häufigkeit. In den USA wurde eine Inzidenz von insgesamt 1,5/100.000 festgestellt. Das Verhältnis männliche zu weibliche Patienten betrug 1,4:1,0. Der erste Häufigkeitsgipfel mit 5,3/100.000 liegt bei Kindern <5 Jahren, der zweite mit 2,3/100.000 in den Lebensjahren 80–84.

Ätiologie und Pathogenese. Die Ursache ist unbekannt. Familiäres Vorkommen wird beobachtet. Ein stark erhöhtes Erkrankungsrisiko ist mit den chromosomalen Anomalien beim Down-Syndrom, Blom-Syndrom, bei der Fanconi-Anämie und der

Tabelle 7.13. WHO-Klassifikation der lymphoiden Neoplasien

B-Zell-Neoplasien	Vorläufer-B-Zell-Neoplasien	Vorläufer-B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom Vorläufer-B-Zell-akute lymphoblastische Leukämie
	reife (periphere) B-Zell-Neoplasien	chronische lymphozytäre B-Zell-Leukämie/kleinzellig lymphozytäre Lymphome: – prolymphozytäre B-Zell-Leukämie – lymphoplasmazelluläres Lymphom – splenales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom mit oder ohne villöse Lymphozyten – Haarzellen-Leukämie Plasmazellenmyelom/Plasmozytom: – extranodales Marginalzonen B-Zell-Lymphom vom MALT-Typ – nodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom mit/ohne monozytoide B-Zellen follikuläres Lymphom: – Mantelzell-Lymphom – diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom: – mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom – primäres Erguss-Lymphom Burkitt-Lymphom/Burkitt-Zell-Lymphom
T-Zell- und NK-Zell-Neoplasien	Vorläufer-T-Zell-Neoplasien	Vorläufer-T-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie Vorläufer-T-Zell akute lymphoblastische Leukämie
	reife (periphere) T-Zell-Neoplasien	T-Zell-prolymphozytäre Leukämie T-Zell-granuläre lymphozytäre Leukämie aggressive NK-Zell-Leukämie adultes T-Zell-Lymphom/Leukämie (HTLV-1 positiv) extranodales NK/T-Zell-Lymphom, nasaler Typ enteropathisches Typ-T-Zell-Lymphom hepatosplenales Gamma-Delta-T-Zell-Lymphom subkutanes pannikulitisähnliches T-Zell-Lymphom Mycoisis-fungoides/Sezary-Syndrom anaplastisches großzelliges Lymphom, T/Null-Zell, primär kutaner Typ peripheres T-Zell-Lymphom, nicht anderweitig charakterisiert
Hodgkin-Lymphom Morbus Hodgkin)		noduläres, vorwiegend lymphozytäres Hodgkin-Lymphom klassisches Hodgkin-Lymphom nodulär-sklerotisches Hodgkin-Lymphom Grad 1 und 2 lymphozytenreiches klassisches Hodgkin-Lymphom gemischtzelluläres Hodgkin-Lymphom lymphozytenentleertes Hodgkin-Lymphom

Ataxia teleangiectasia verbunden. Die hohe Strahlenexposition bei den Atombombardierungen in Japan führte unter den Überlebenden nach 6–7 Jahren zu einer 20fachen Zunahme der ALL. An chemischen Stoffen kommen Benzol und andere das Knochenmark schädigende Substanzen wird Alkylanzien in Betracht. In Japan kommt eine T-Zell-Leukämie vor, die wahrscheinlich durch das HTLV1-Virus verursacht wird.

Die klinischen Manifestationen resultieren aus der Verdrängung der normalen Zellelemente des Knochenmarks durch den Lymphoblastenklon.

Klinik. Schwächezustand und Belastungsdyspnoe durch Anämie, Haut- und Schleimhautblutungen infolge der Thrombozythämie, Fieber und Infektanfälligkeit bei Granulozytopenie, nicht selten thrombopenisch bedingte Blutungsneigung. Bei jedem zweiten Patienten bestehen Splenomegalie, Hepatomegalie und Lymphknotenschwellungen. Manche haben ein mediastinales Lymphom. Bei Kindern kommen Knochen- und Gelenkschmerzen vor, verursacht durch leukämische Infiltrationen und Marknekrosen. Infiltrate treten auch in Hoden und Skrotum auf. Weniger häufig ist der Befall des ZNS (7%) mit Kopfschmerzen, Erbrechen und mentalen Störungen und des Rückenmarks mit Kompression durch subdurale Infiltrate.

7

Diagnostik.

Hämatologische Befunde

Blutbild: Leukozyten variieren von <5000/mm^3 bis >100.000/mm^3. Im Ausstrich bei 92% der Patienten peroxidase-negative Lymphoblasten, Neutrophile <500/mm^3, Thrombozyten <$2{,}5\times10^3$/mm^3, Hämoglobin 6–12 g/dl.

Knochenmark: Trockene Punktion (15%) durch dichte Blasten oder Fibrose. In Aspirat oder in der Biopsie Blastenanteil >50% bis >90% (Abb. 7.46).

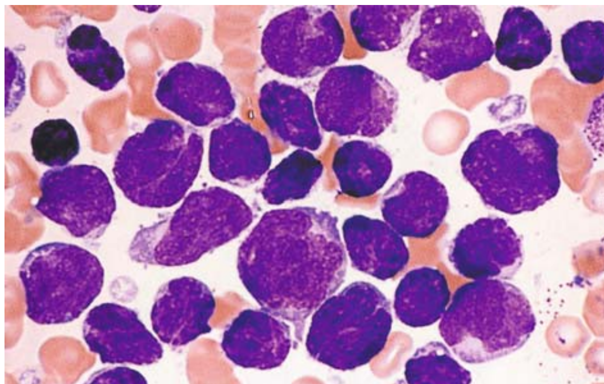


Abb. 7.46. Knochenmarkausstrich bei akuter Lymphoblastenleukämie mit dichter Ansammlung großer und kleiner Lymphoblasten (aus Löffler et al. Atlas der klinischen Hämatologie. 6. Aufl., Springer, Berlin 2004)

Liquor: Lymphoblasten bei 7% der Patienten, auch ohne neurologische Symptome.

Serumwerte: Harnsäure und LDH häufig erhöht.

Immunhistologische Klassifizierung:

- **B-Linie:** Gesamtanteil bei Kindern 85%, bei Erwachsenen 70%. Marker bei Erwachsenen:
  - Pro-B-ALL: 11%, HLA-DR, TdT, CD19, rearrangierte Immunglobulingene
  - gewöhnliche ALL: 51%, TdT, CD10, CD19
  - Prä-B-ALL: 10%, CD10, CD19, zytoplasmatisches Immunglobulin
  - B-ALL: 4%, CD 10 +/–, sIgM+.
- **T-Linie:** Gesamtanteil bei Kindern 15%, bei Erwachsenen 25%. Marker bei Erwachsenen:
  - frühe T-ALL: 7%, $_{cy}$CD3+, CD7+, CD 5+/–, CD 2+/–
  - kortikale T-All: 1%, $_{cy}$CD3, CD7+, CD1a+, $_{s}$CD3+
  - reife T-All: 16%, $_{s}$CD3, CD1a.

(cy = zytoplasmatisch, s = surface)

Zytogenetische Anomalien: Bei 62–85% der erwachsenen Patienten mit ALL als unabhängige prognostische Variable nachzuweisen. Es handelt sich um klonale Translokationen (t[9;22], t[4;11], t[8;14], t[1;19] oder t[10;14]), strukturelle Veränderungen (9p, 6q oder 12p) und Veränderungen der Chromosomenzahl (<46, 47–50 oder >50).

Molekulargenetische Anomalien: ALL1(MLL)-AF4, BCR-ABL, E2A-PBX1, CMYC-IgH, LMO1/TcR a/d, HOX-11-TcRa/d. Der Nachweis gelingt mit der Polymerase-Kettenreaktion (PCR).

Therapie. Behandlungsziel ist die Ausheilung der Leukämie durch Vernichtung des neoplastischen Zellklons. Zu erreichen sind Heilungsraten bei Kindern von 85%, bei Erwachsenen von durchschnittlich 50%. Die Therapie umfasst 4 Abschnitte:

Remissioninduktionstherapie: Ziel ist die weitgehende Elimination der Leukämiezellen, um eine weitere Ausbreitung zu verhindern.

Zytostatikastoß: Bei **Kindern** mit Vincristin und Prednison, am besten zusätzlich mit L-Asparaginase. Bei **Erwachsenen** mit Vincristin, Prednison, L-Asparaginase und Daunorubicin. Hochrisikopatienten (Leukozyten >50.000/mm^3, t(9;22), t(8;14), t(8;22), Alter >60) erhalten eine 5-fache Kombination: Cyclophosphamid, Daunorubicin, Vincristin, Prednison und L-Asparaginase. Zusätzlich Allopurinol gegen Harnsäureanstieg.

Remission: Erfolgt manchmal in 1 Woche, in der Regel innerhalb 4 Wochen. Längere Dauer ist prognostisch ungünstig.

ZNS-Prophylaxe: Zur Beseitigung von Herden im Gehirn und Rückenmark, auch im Hoden, die von den Zytostatika nicht optimal erreicht werden:

- bei niedrigem oder mittlerem Risiko: **Methotrexat intrathekal**
- bei hohem Risiko: **Kombination Methotrexat, Hydrocortison, Cytarabin**
- **adäquater Schutz: Bestrahlung (12 Gy).**

Konsolidierungstherapie
Im Anschluss an die Induktionsphase nachdem sich die Hämatopoese normalisiert hat. Verbessert die Heilungsaussichten, vor allem bei Kindern:
- **Kinder:** Hohe Dosen Methotrexat, hohe Dosen L-Asparaginase, Epipodophyllotoxin plus Cytarabin. Dauer 4 Wochen.
- **Erwachsene:** Cyclophosphamid und L-Asparaginase (4 Wochen).

Erhaltungstherapie
Über 2–3 Jahre mit täglicher oraler Gabe von 6-Mercaptopurin und wöchentlicher oraler oder i.v. Applikation von Methotrexat.

Allogene Stammzellentransplantation
Indiziert bei Erwachsenen mit hoher Leukozytenzahlen oder verzögerter erster Remission (>4 Wochen). Bei Kindern nach dem 2. Rückfall zu erwägen.

Prognose. Heilung wenn nach 4 Jahren ohne Therapie kein Rezidiv aufgetreten ist.

7.5.3 Chronische lymphatische B-Zell-Leukämie (CLL)

Definition. Lymphatische Neoplasie mit einer klonalen Population reifer B-Lymphozyten, die sich auf Blut, Knochenmark, Lymphknoten, Milz und Leber erstreckt. Sie kommt in einer indolenten und in einer aggressiven Variante vor.

Vorkommen und Häufigkeit. Die CLL ist in den westlichen Ländern die häufigste Leukämieform, im Orient und in Japan aber nur wenig verbreitet. In den USA beträgt die Inzidenz bei Männern und Frauen 3,9 bzw. 2,0 auf 100.000. Etwa 90% der Patienten sind älter als 50 Jahre. Kinder erkranken sehr selten.

Ätiologie und Immunbiologie. Exogene Kausalfaktoren sind nicht bekannt. Ionisierende Strahlen scheinen nach Beobachtungen an Hiroshima-Überlebenden keine ursächliche Rolle zu spielen. Zu erwähnen ist das gelegentliche familiäre Vorkommen der CLL.

Abweichend von B-Zell-Lymphomen sind Translokationen bei der CLL selten. Es wurden auch keine einheitlichen Mutationen gefunden. Zytogenetische Anomalien sind im frühen Stadium der Erkrankung selten und können deshalb nicht von primärer Bedeutung sein. Dennoch ist wegen der Klonalität der CLL ein induzierender Faktor anzunehmen. Bei >50% der Patienten ließ sich eine Deletion an 13q14.3 nachweisen. Diese Region enthält zwei Mikro-RNA-Gene, von denen die Funktion zahlreicher Gene reguliert wird. Ihr Ausfall könnte den B-Zellklon zu weiteren Mutationen disponieren.

Früher wurde angenommen, dass die Lymphozyten bei der CLL aus reifen naiven B-Zellen hervorgehen, also aus Zellen, die noch keinen Antigenkontakt hatten. In den letzten Jahren fand man heraus, dass die CLL in 2 Varianten vorkommt. Bei der einen sind die Gene für die variable Region der H-Kette (V_H) mutiert, so dass ein Antigenkontakt stattgefunden haben muss. Bei der anderen liegen zwar keine signifikanten V_H-Mutationen vor, doch exprimieren die Lymphozyten die als Aktivierungszeichen geltenden Marker CD38 und ZAP-70. Deshalb dürften auch sie mit einem Antigen in Berührung gekommen sein.

Wichtig ist die Beobachtung, dass mutierten und nicht mutierten B-Zellen unterschiedliche Verlaufsformen der CCL zuzuordnen sind, die offenbar nicht ineinander übergehen. Patienten mit mutierten V_H-Genen haben eine indolente CLL, die sich ohne Therapie über viele Jahre oder einige Jahrzehnte hinzieht. Dagegen verläuft die CLL bei Patienten mit unmutierten V_H-Genen trotz aggressiver Therapie rasch progredient mit oft fatalem Ausgang innerhalb weniger Jahre.

Als inhärente Eigenschaften wurden den B-Zellen bei der CCL eine geringe Proliferationsrate und eine verlängerte Lebensdauer zugeschrieben, letztere als Ursache für die Expansion des leukämischen Klons. Neue in-vitro-Untersuchungen haben jedoch kein herabgesetztes Proliferationsvermögen ergeben. Die Lebensdauer der B-Zellen kann nach der Antigenbindung infolge Apoptose durchaus kurz sein. Verlängert wird sie eher durch fortlaufende Antigenstimulation, als durch eine mutationsbedingte Suppression der Apoptose.

Pathogenese. Die pathogenetischen Konsequenzen aus der Expansion der abnormen Lymphozyten sind eine Schwächung der Immunabwehr und die zunehmende Verdrängung der normalen Knochenmarkelemente. Zur Immunschwäche kommt es, weil sich der auf ein einziges Antigen festgelegte leukämische Zellklon nicht an der Abwehr beteiligen kann und die Produktion normaler immunkompetenter Lymphozyten unterdrückt. Häufigste Manifestation der gestörten Immunabwehr ist eine Hypogammaglobulinämie mit gesteigerter Anfälligkeit gegen bakterielle Infektionen, an denen etwa 50% der Patienten sterben. Hinzu kommen Autoimmunreaktionen und ein erhöhtes allgemeines Krebsrisiko. Im fortgeschrittenen Stadium der CLL kann das Knochenmark so stark lymphozytär infiltriert sein, dass es durch Verdrängung der normale Hämatopoese zu einer erheblichen Anämie, Neutropenie und Thrombopenie kommt. Eine zusätzliche Schädigung erfährt das Knochenmark durch die zytostatische Therapie.

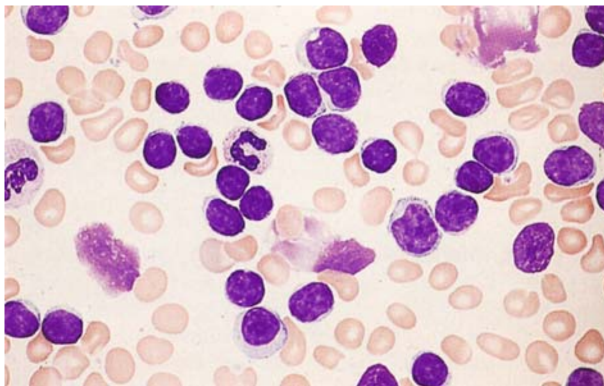
Klinik. Außer der Lymphozytose können im Frühstadium alle anderen Krankheitszeichen fehlen. Die Diagnose ist deshalb bei etwa 25% der Patienten das überraschende Resultat einer routi-

nemäßigen Blutbildkontrolle. Erste Symptome sind Müdigkeit und Schwäche, geschwollene Lymphknoten oder ein Infekt. Mehr als 80% der symptomatischen Patienten haben eine generalisierte diskrete Lymphknotenvergrößerung und eine deutliche Splenomegalie, die Leibbeschwerden verursachen kann. Manchmal besteht Hustenreiz infolge Vergrößerung der mediastinalen Lymphknoten. Die Leber ist bei jedem zweiten Patienten mäßig vergrößert. Vereinzelt kommt es durch periportale Lymphome zu einem Verschlussikterus. Nicht selten treten lymphozytäre Hautinfiltrate auf, besonders im Gesicht, ferner Pruritus, Urtikaria und als Folge der Immunschwäche ein Zoster. Bei CLL-Patienten mit Herzrhythmusstörungen ist an myokardiale leukämische Infiltrate zu denken. Anämien und Thrombopenien treten erst bei fortgeschrittener CLL auf.

Diagnostik.

Laborbefunde

Blutbild: Die absolute Lymphozytenzahl ist bei der Erstuntersuchung meistens auf über $10 \times 10^3/mm^3$ erhöht und steigt langsam weiter an, im Extremfall auf mehr als $500 \times 10^3/mm^3$. Kennzeichnend für die CLL ist der klonale Charakter der Lymphozytose. Durch den Nachweis der Monoklonalität kann die Diagnose schon bei Lymphozytenzahlen zwischen 5.000 und $10.000/mm^3$ gesichert werden (▶ unten). Im Blutausstrich lassen sich die leukämischen von normalen reifen Lymphozyten in der Regel nicht unterscheiden. Sie sind klein, haben einen dichten Kern mit verklumptem Chromatin ohne Nukleolen und einen schmalen Plasmasaum (◘ Abb. 7.47). Bei einigen Patienten treten im fortgeschrittenen Stadium zunehmend größere Lymphozyten auf, sog. Prolymphozyten, die reichlich Zytoplasma und einen Zellkern mit Nukleolen besitzen. Ein typischer Befund im Ausstrich sind die zahlreichen lädierten Zellen (Gumprecht-Kernschatten). Die absolute Zahl der Granulozyten ist normal oder mäßig erhöht. Das rote Blutbild zeigt anfangs keine Besonderheiten. Im Krankheitsverlauf kann es zu einer normochromen oder immunhämolytischen Anämie mit positivem Coombs-Test kommen. Auch die Thrombozytenzahl bleibt lange im Normbereich. Thrombopenien entstehen durch Autoantikörper oder infolge sekundärer Knochenmarkinsuffizienz.



◘ **Abb. 7.47.** Blutausstrich bei chronischer lymphatischer Leukämie mit zahlreichen überwiegend reifen Lymphozyten, vereinzelt zerquetschte Zellkerne (Gumprecht-Schatten) (aus Löffler et al. Atlas der klinischen Hämatologie. 6. Aufl., Springer, Berlin 2004)

Knochenmark: Das prognostisch wichtige Ausmaß des Knochenmarkbefalls lässt sich nur durch eine Biopsie feststellen. Man unterscheidet 4 Schweregrade:
- interstitielle
- noduläre
- gemischt nodulär-interstitielle
- diffuse lymphozytäre Infiltration.

Bei der interstitiellen Infiltration beträgt der lymphozytäre Anteil etwa 30–40% der Knochenmarkzellen. Im diffus infiltrierten Mark sind die normalen Zellelemente schon weitgehend verdrängt.

Lymphknoten: Für die Diagnose ist eine Lymphknotenbiopsie meistens überflüssig. Der histologische Befund entspricht dem eines gut differenzierten lymphozytären Lymphoms mit Aufhebung der normalen Lymphknotenarchitektur durch eine meist diffuse Ansammlung kleiner reifer Lymphozyten.

Immunphänotyp: Typisch ist die Kombination CD5, CD19, CD20, CD21, CD23 und CD24. Außerdem lässt sich an den Lymphozyten monospezifisches Immunglobulin (meistens IgM) mit einer einheitlichen L-Kette (κ oder λ) nachweisen.

VH-Genmutation: Die notwendigen DNA-Analysen werden bisher nur in wissenschaftlichen Labors durchgeführt. Als Indikator für die CLL mit unmutierten V_H-Genen der B-Zellen kann vorerst nur der Marker ZAP-70 dienen.

Prognose. Sie hängt in erster Linie davon ab, welche der beiden Varianten vorliegt (s. oben). Bisher erfolgt die Orientierung nach der Klassifikation von Rai (◘ Tab. 7.14).

Therapie.

Indikation: Die allgemein geübte Zurückhaltung mit dem Beginn einer Chemotherapie ist bei der aggressiven Variante mit unmutierten VH-Genen nicht gerechtfertigt. Der Test auf ZAP-70 ist allerdings nicht 100%ig zuverlässig. Bei der indolenten Variante mit mutierten V_H-Genen kann man warten. Notwendig sind regelmäßige Verlaufskontrollen mit Überprüfung von Lymphknoten, Leber und Milz, Blutbild, Serumelektrophorese und Coombs-Test. Auch bei Lymphknotenschwellungen kann noch abgewartet werden. In den Rai-Stadien III und IV ist wegen verkürzter Lebenserwartung mit der Therapie zu beginnen.

Zytostatika: Als Mittel der Wahl galt bisher Chlorambucil (Leukeran®), täglich in niedrigen Dosen (0,1 mg/kg) oder alle 3–4 Wochen als Stoß (0,7 mg/kg). Deutlich wirksamer und einziges

Tabelle 7.14. Klassifikation der chronischen lymphatischen B-Zell-Leukämie von Rai

Kategorie	Symptome	Risiko	Mittlere Überlebenszeit
0	Lymphozytose nur im Blut und Knochenmark	niedrig	>10 Jahre
I	Lymphozytose + Lymphadenopathie + Splenomegalie ± Hepatomegalie	intermediär	7 Jahre
II und III	Lymphozytose + Anämie	hoch	1,5 Jahre
IV	Lymphozytose + Thrombopenie	hoch	1,5 Jahre

Mittel mit signifikanten Remissionsraten (50–60%) ist das neu eingeführte Fludarabin, ein Purinanalogon. Man gibt 25 mg/m^2 KOF/Tag i.v. an 5 konsekutiven Tagen für einen Zyklus von 28 Tagen. Ähnlich wirksam ist Chlorodeoxyadenosin. Die Kombination von Fludarabin mit Cyclophosphamid erzielt komplette Remission bei 69% der Patienten. Vergleichbare Resultate liefert die Kombination des monoklonalen Antikörpers Rituximab (Anti CD20) kombiniert mit Fludarabin. Die einzige potenziell kurative Therapie ist die allogene Stammzellen- bzw. Knochenmarktransplantation, die aber ein signifikantes Mortalitätsrisiko hat.

Glukokortikoide sind bei immunhämolytischen Anämien und Thrombopenien indiziert. Auf der anderen Seite verstärken sie aber die ohnehin gesteigerte Infektanfälligkeit. Infektionen bedürfen sofort einer intensiven Antibiotikatherapie. Bei großer Infekthäufigkeit ist eine Prophylaxe mit intravenös injizierten Immunglobulinen möglich. Ausgeprägter Hypersplenismus und therapierefraktäre Immunhämolysen stellen eine Indikation zur Splenektomie dar.

7.5.4 Haarzellen-Leukämie (HCL)

Definition. Seltene chronische lymphoproliferative Erkrankung vom B-Zell-Typ, die durch Panzytopenie, Splenomegalie und Lymphozyten mit irregulären zytoplasmatischen Ausläufern (»Haarzellen«) gekennzeichnet ist. Bei 10–20% der Patienten kommen leukämische Phasen vor.

Vorkommen und Häufigkeit. Der Anteil an den Leukämien im Erwachsenenalter beträgt etwa 2%. In den USA werden jährlich 600–800 neue Fälle beobachtet. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 52 Jahren. Männer sind 4-mal häufiger betroffen als Frauen.

Ätiologie. Die Ursache ist ungeklärt. Chemikalien und Strahleneinwirkung spielen keine gesicherte Rolle.

Pathogenese. Die Haarzellen sind reife B-Zellen mit rearrangierten H- und L-Ketten, letztere von einheitlichem Typ. Exprimiert werden die Oberflächenmarker CD19, CD20, CD22 und CD79b. Im Gegensatz zur CLL fehlt der Marker CD5. In den Zellen ist das Cyclin D1, ein Regulator der Zellteilung, überexprimiert. Zytogenetische Anomalien werden bei 70% der Patienten gefunden, am häufigsten an den Chromosomen 1, 2, 5, 6, 11, 14, 19 und 20.

Klinik. Im Anfangsstadium sind die Patienten oft beschwerdefrei, haben aber eine deutliche Milzvergrößerung. Periphere Lymphknoten sind selten und nur gering vergrößert. Im Verlauf wird über Müdigkeit und Schwäche infolge der Anämie geklagt. Die Leukopenie führt zu gehäuften Infekten durch grampositive und gramnegative Bakterien, Mykobakterien und opportunistische Erreger (Legionellen, Toxoplasma gondii, Listerien).

Die HCL ist häufig mit immunologischen Systemkrankheiten assoziiert (Sklerodermie, Polymyositis, Polyarteriitis nodosa). Selten werden Knochenläsionen mit Paraproteinämie beobachtet.

Diagnostik.

Hämatologische Befunde

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung haben 50% der Patienten eine Panzytopenie, die meisten anderen nur eine Suppression von 1–2 Zellreihen. Etwa 10–20% der Patienten sind leukämisch mit 10–20×10^3 Zellen/mm^3. Im Blutausstrich sind Haarzellen gut zu erkennen (Abb. 7.48). Sie haben die 2–3fache Größe normaler Lymphozyten und am Zellrand typische Ausläufer. Das oft schlecht zu aspirierende Knochenmark ist von Haarzellen infiltriert, die man auch in Biopsie erkennt. Die normalen Markelemente werden verdrängt. Zytopenie, Haarzellentyp der Lymphozyten und deutliche Splenomegalie ermöglichen die richtige Diagnose.

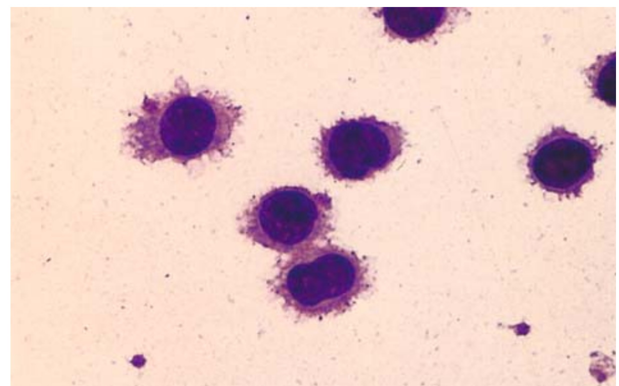


Abb. 7.48. Blutausstrich bei Haarzellen-Leukäme mit Lymphozyten, die haarförmige Plasmaausläufer aufweisen (aus Löffler et al. Atlas der klinischen Hämatologie. 6. Aufl., Springer, Berlin 2004)

Therapie. Mittel der Wahl sind die Purinanaloga 2'-Deoxycoformycin (2'-DCF) oder 2-Chlorodeoxyadenosin (2-CdA). Vom 2'-DCF werden 4 mg/m^2 KOF alle 2 Wochen infundiert in 6–12 Zyklen. Die Anwendung von 2-CdA erfolgt z.B. als subkutane Bolusinjektion von 0,14 mg/kg/Tag über 5 Tage. Eine komplette Remission (CR) wird in 70–90% der Fälle erzielt.

Prognose. Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt rund 90%. Rezidive sprechen auf die Behandlung wieder an. In therapieresistenten Fällen wurden neuerdings rekombinante Antikörper bzw. Immuntoxine gegen die Marker CD 20, CD 22 und CD 25 mit einigem Erfolg eingesetzt.

7.5.5 Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)

Definition. Monoklonale lymphozytäre Neoplasien vom B- oder T-Zelltyp, die ihren primären Sitz in den lymphatischen Organen und Geweben haben und nur selten mit einer leukämischen Reaktion einhergehen. Mit einem Anteil von 90% dominiert der B-Zelltyp.

Vorkommen und Häufigkeit. Auf die NHL entfallen etwa 5% aller Malignome. Die Inzidenz beträgt 5/100.000. In den USA werden jährlich 56.200 neue Fälle beobachtet. Männer erkranken häufiger als Frauen.

Klassifizierung. Die neue WHO-Klassifikation ist der ◘ Tab. 7.13 zu entnehmen. Vom Morbus Hodgkin, der auch ein B-Zell-Lymphom ist, unterscheiden sich die NHL durch das Fehlen von Riesenzellen und entzündlicher Reaktion.

Ätiologie und Pathogenese. Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) entstehen aus Lymphozyten höheren Reifegrades der B- und T-Zellreihe, deren Genom neoplastisch transformiert worden ist. Die Ursachen dafür sind ungeklärt. An der heterogenen Pathogenese sind unterschiedliche Mechanismen beteiligt:

Genetische Läsionen:
- **Aktivierung von Proto-Onkogenen:** Ein Mechanismus betrifft Translokationen, bei denen ein Proto-Onkogen in die Nachbarschaft regulatorischer Sequenzen gelangt, die es verstärkt exprimieren. Die Amplifikation von Proto-Onkogenen kann aber auch durch somatische Hypermutation erfolgen.
- **Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen:** Durch Deletionen werden häufig die Suppressorgene p53 und p16 ausgeschaltet. Deletionen an weiteren Suppressorgenen sind wahrscheinlich.
- **Infektion mit onkogenen Viren:** Epstein-Barr-Virus (EBV), Human-Herpes-Virus Typ 8 (HHV-8) und Human-T-Zell-Leukämie-Virus-1 (HTLV-1).

Antigenstimulation: Somatische Mutation von Ig-Genen, die für die antigengetriebene Proliferation zuständig sind. Es konnten Antigenspezifitäten für die Antigenrezeptoren der NHL-Zellen identifiziert werden.

Störungen des Immunsystems: Angeborene und erworbene Defekte des Immunsystems sowie Autoimmunkrankheiten. Auf welche Weise sie zum NHL disponieren ist nicht geklärt.

Allgemeine klinische Charakteristika

Manifestationen: Befallen werden periphere Lymphknoten und die Milz, das Knochenmark und ubiquitäre extranodale lymphatische Gewebe (Leber, Intestinum, Testes, ZNS, Haut). Das Wachstum der Lymphomzellen ist nodulär (relativ gutartig) oder diffus (bösartig). Histologisch werden kleine Zellen, kleine Zellen mit gekerbtem Kern und große Zellen unterschieden. Die Zugehörigkeit zur B- oder T-Zellreihe ergibt sich aus den immunologisch zu bestimmenden CD-Markern. Zytogenetische Untersuchungen decken Chromosomenanomalien auf. Mit DNA-Analysen werden modifizierte Immunglobulingene bzw. T-Zellrezeptorgene erfasst.

Diagnostisches Programm:
- körperliche Untersuchung
- Laboruntersuchungen:
  - komplettes Blutbild
  - Leberfunktionstests
  - Harnsäure
  - Serumelektrophorese
- **Röntgen:** Thorax
- **CT:** Abdomen, Becken, Thorax
- **Biopsie:** Knochenmark, Lymphknoten
- Lumbalpunktion (Tumorzellnachweis).

Ann-Arbor-Staging für Non-Hodgkin- und Hodgkin-Lymphome: Siehe ◘ Tab. 7.15.

Chemotherapeutische Optionen
Einzelwirkstoffe:
- Chlorambucil
- Cyclophosphamid
- Fludarabin, Pentostatin
- Cladribin.

Wirkstoffkombinationen:
- **CVP:** Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison
- **COPP:** Cyclophosphamid + Vincristin + Procarbazin + Prednison
- **CHOP:** Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison
- **FND:** Fludarabin + Mitoxantron + Dexamethason
- **CF:** Cyclophophamid + Fludarabin
- **F-CNOP:** Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Vincristin + Prednison.

Tabelle 7.15. Ann-Arbor-Staging für Non-Hodgkin- und Hodgkin-Lymphome

Stadium	Symptome
I	Beteiligung begrenzt auf eine Lymphknotenregion oder auf ein einzelnes extralymphatisches Organ.
II	Beteiligung von 2 oder mehr Lymphknotenregionen auf derselben Seite des Zwerchfells oder eines extra-lymphatischen Organs und eines oder mehrerer Lymphknoten auf derselben Seite des Zwerchfells.
III	Beteiligung von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III), zusätzliche Beteiligung der Milz (IIIS) oder lokalisierte Beteiligung eines extralymphatischen Organs (IIIE).
IV	Diffuse Beteiligung eines oder mehrerer extralymphytischer Organe oder Gewebe mit oder ohne Lymphknotenbeteiligung.
Symptom-status A	keine Symptome
Symptom-status B	unklares Fieber >38 °C nächtliche Schweißausbrüche Gewichtsverlust in den zurückliegenden 6 Monaten über 10% starker Juckreiz

B-Zell-Lymphome

Extranodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom (MALT)

Kleinzelliges Lymphom mit einem Anteil von 8% an den NHL. Lokalisationen sind hauptsächlich im Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebe (MALT): Magen, Dünndarm, Lunge, Orbita, Schilddrüse, Speicheldrüsen, Haut, Weichteile, Harnblase, Nieren und ZNS. Hauptlokalisation ist der Magen, dort assoziiert mit einer Helicobacter-pylori-Infektion.

Zytogenetische Anomalien: Translokation t(11;18)(q21;q21), Instabilität an den Chromosomen 3, 7, 12 und 18.

Klinik. Lokalisiert bleiben 40% der Organlymphome, in 30% der Fälle mit regionalem Lymphknotenbefall. Doch kommt der Übergang in ein diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom vor (besonders bei Patienten mit Autoimmunkrankheiten und Helicobacter-Gastritis.

Therapie. Bestrahlung oder Exstirpation kann Heilung bringen. Beim MALT-Lymphom des Magens führt die Helicobacter-Eradikation zur Remission. Wegen residualer Lymphomreste ist anschließend noch eine Chemotherapie indiziert. Diese wird generell mit Chlorambucil durchgeführt. Beim Marginalzonenlymphom liegt die 5-Jahresüberlebensquote zwischen 75 und 90%.

Mantelzell-Lymphome

Kleinzelliges Lymphom mit eingedellten Zellkernen, das IgM, IgD, CD5, CD19 und CD20 exprimiert. Der Anteil an den NHL beträgt 6%. Es präsentiert sich meistens disseminiert (Stadium IV) und hat eine ungünstige Prognose.

Zytogenetische Anomalien: In fast allen Fällen Translokation t(11;14), was eine Überproduktion von Cyclin D1 zur Folge hat. H- und L-Kettengene sind rearrangiert, aber nicht mutiert.

Klinik. Lymphknotenschwellungen verbunden mit Allgemeinsymptomen. Befall des Knochenmarks bei 60% und des Gastrointestinaltrakts bei 20% der Patienten.

Therapie. Eingesetzt werden CVP, CHOP und als einzelnes Mittel Fludarabin. Nach Konditionierung mit Hyper-CVAD (Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin [ein Anthrazyklin], Dexamethason, Methotrexat und Cytarabin) wurden allogene Stammzellentransplantationen durchgeführt. Danach hatten 37% der Patienten eine komplette Remission. Während kurzer Nachbeobachtung überlebten 72%. Transplantationen ohne myeloablative Vorbereitung werden erprobt.

Follikuläres Lymphom

Reife neoplastische B-Zellen mit einem Anteil von 22% an den NHL, die aus Zentroblasten und Zentrozyten der Keimzentren der Follikel hervorgehen. Morphologisch ein Gemisch aus Zentroblasten- und Zentrozytenformen. Der Anteil der größeren zentroblastischen Zellen bestimmt den Schweregrad (I–III). Die Grade I und II verlaufen indolent, der Grad III ist aggressiver. Die Tumorzellen exprimieren CD10, CD19, CD22, CD29, (kein CD5), dazu oberflächliches monoklonales Immunglobulin, hauptsächlich IgM.

Zytogenetische Anomalien: 90% der Lymphome sind BCL2-positiv und haben die Translokation t(14:18). H- und L-Kettengene sind rearrangiert und mutiert, womit die Herkunft aus den Keimzentren bewiesen ist.

Klinik. Die meisten Patienten präsentieren sich mit lokalen oder generalisierten Lymphknotenschwellungen und Knochenmarkbefall. Die Milz ist häufig vergrößert. Nicht selten ist der Übergang in ein diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (7% der Patienten pro Jahr).

Therapie. Follikuläre Lymphome sprechen gut auf Strahlen- und Chemotherapie an. Bei 25% der Patienten kommt es zu spontanen Remissionen. Wenn keine Symptome bestehen, kann unter Beobachtung ohne Therapie abgewartet werden. Im Stadium I werden 50%, im Stadium II 25% durch lokale Bestrahlung geheilt. Die Chemotherapie mit Chlorambucil, CVP oder CHOP führt in 50–75% der Fälle zur kompletten Remission. Die meisten werden aber nach 2 Jahren rückfällig. Neue Strategien sind zyto-

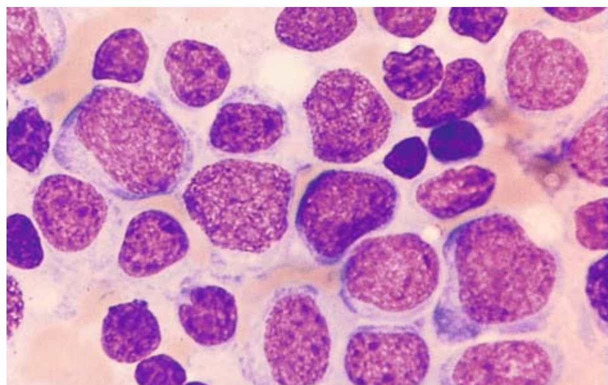


Abb. 7.49. Lymphknotenpunktat bei diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom mit polymorphen Tumorzellen vom Zentroblastentyp (aus Löffler et al. Atlas der klinischen Hämatologie. 6. Aufl., Springer, Berlin 2004)

toxische Substanzen wie Fludarabin und biologische Wirkstoffe, zu denen monoklonale Antikörper mit oder ohne Radionuklide gehören. Zentroblastenreiche Lymphome werden mit Kombinationen behandelt, die Antrazykline enthalten. Die mittlere Überlebensdauer beträgt bei 82% der Patienten >10 Jahre.

Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)

Es hat einen Anteil von 40% an allen NHL. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 64 Jahre, doch ist das Altersspektrum der Kranken relativ breit. Die großen Tumorzellen lassen sich im Lymphknotenpunktat nachweisen (Abb. 7.49). Sie haben viel Zytoplasma und einen ovalen Kern mit multiplen Nukleolen. Sie stammen von reifen B-Lymphozyten ab, deren Typ wahrscheinlich nicht einheitlich ist. Exprimiert werden CD19, CD20, CD22 und CD45, mitunter auch CD5 und CD10, Immunglobulin nur unregelmäßig. Verstärkt exprimieren 25–80% der Patienten BCL2, einen Inhibitor der Apoptose. Manche dieser Lymphome enthalten reichlich T-Zellen.

Zytogenetische Anomalien: Zahlreiche Chromosomen weisen Veränderungen auf, darunter 14q32, 18q21, 3q27 und 22q11.

Klinik. Die Patienten erkranken mit rasch progredienten Lymphknotenschwellungen und häufig auch extranodaler Tumorausbreitung (Gastrointestinaltrakt, Haut, Knochen, ZNS, Schilddrüse, Hoden). In 28% der Fälle treten Allgemeinsymptome auf.

Therapie. Im Stadium I/II mit 3–4 Zyklen CHOP plus Rituximab (humanisierter monoklonaler Antikörper gegen CD20) und anschließender Bestrahlung. Heilungsquoten 60–80%. CD20-negative Lymphome sprechen nicht auf Rituximab an. Im Stadium II–IV werden verschiedene Kombination eingesetzt, vor allem 7–8 Zyklen CHOP plus Rituximab. Remissionsraten von 92% und Überlebensraten nach 62 Monaten von 70% wurden mit folgendem Regime erzielt: kontinuierliche Infusion von Etoposid, Vincristin und Doxorubicin, dazwischen Stöße mit Cyclophosphamid und Prednison. Bei Rezidiven kommt als letzter Ausweg eine Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender Stammzellentransplantation in Betracht.

Burkitt-Lymphom

Man unterscheidet 3 klinische Formen:

- **Endemischer Typ:** Wird in Afrika bei Kindern zwischen 5 und 10 Jahren angetroffen und ist in 95% der Fälle mit dem Epstein-Barr-Virus assoziiert. Die Kinder haben massive Kieferwinkellymphome und intestinale Lymphadenopathie.
- **Sporadischer Typ:** In den USA bei Erwachsenen selten (<1% der Non-Hodgkin-Lymphome), bei Kindern mit 30% der Non-Hodgkin-Lymphome häufig. Nur 20% der Fälle sind EBV-assoziiert. Die Patienten haben periphere Lymphadenopathien und abdominale Massen. Zu einem kleinen Anteil treten bei Erwachsenen und Kindern akute Leukämien dieses Zelltyps auf.
- **Immundefekt-assoziierter Typ:** Hauptsächlich bei HIV-Infizierten.

Die Lymphome bestehen aus diffusen Infiltraten reifer kleiner B-Zellen mit eingestreuten hellen (nichtmalignen) Histiozyten (»Sternenhimmel«). Sie zeichnen sich durch eine sehr hohe Mitoserate aus. Die Ig-H-Ketten sind hypermutiert, aber nicht in der Antigen-getriebenen Weise. Die Tumorzellen exprimieren CD19, CD20, CD22 und CD79a, aber nicht IgM, CD5, CD23 und BCL20. Eine Translokation betrifft das C-myc-Protoonkogen auf Chromosom 8q24.

Therapie. Wegen des schnellen Wachstums ist die Therapie sofort mit Allopurinol oder Rasburikase gegen den zu erwartenden Harnsäureanfall zu beginnen. Die Chemotherapie wird hoch dosiert, z.B. nach dem Hyper-CVAD-Schema (Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason), zur ZNS-Prophylaxe ergänzt durch intrathekale Applikation von Methotrexat und Cytarabin. Komplette Remissionen werden bei 77–100% der Patienten erzielt, rezidivfreies Überleben bei 58–74%.

T-Zell-Lymphome

T-Zell-Lymphome zeigen große histologische Vielfalt, auch im individuellen Krankheitsfall. Die Subtypen haben meistens keinen spezifischen Immunphänotyp. Auch spezifische genetische Marker fehlen. Klinisch sind extranodaler Befall und Allgemeinsymptome auffallend häufig. Die Therapie erweist sich schwieriger als bei den B-Zell-Lymphomen.

Vorläufer-T-lymphoblastische(s) Leukämie/Lymphom

Nur 25% entfallen auf das Erwachsenenalter. Typische Manifestation sind eine mediastinale Tumormasse und andere Tumoransammlungen. Das Knochenmark ist zusätzlich in 25% der Fälle

mit leukämischem Blutbild einbezogen. Bei den Tumorzellen handelt es sich um Vorläuferzellen der T-Lymphoblasten. Einige davon exprimieren CD3, CD4, CD8, CD7 und einen TCR mit rearrangierter β- und γ-Kette. Die Therapie erfolgt wie bei akuter Lymphoblastenleukämie mit ZNS-Prophylaxe.

Adulte(s) T-Zell-Leukämie/Lymphom

Ursache ist eine Infektion mit dem Human-T-Zell-Leukämie-Virus 1 (HTLV-1), ein Retrovirus, das in Japan entdeckt wurde. Vorkommen in Japan, Afrika, Lateinamerika und in der Karibik, selten auch in den USA. Es erkranken nur 5% der Infizierten. Die Latenzzeit bis zur klinischen Manifestation kann über 30 Jahre betragen. Oft akuter Beginn mit Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie und Hautmanifestationen. Leber, Gastrointestinaltrakt und ZNS können mitbefallen werden. Die polymorphen neoplastischen Zellen leiten sich von reifen CD4-Zellen ab und haben die Marker CD2, CD3 und CD5. Zur Behandlung werden verschiedene chemotherapeutische Mehrfachkombinationen eingesetzt. Mit Überlebenszeiten von 6 Monaten bis zu 2 oder mehr Jahren ist die Prognose ungünstig.

Periphere T-Zell-Lymphome

Repräsentieren in der westlichen Hemisphäre etwa 15% aller NHL. Es handelt sich um eine heterogene Gruppe. Die Tumorzellen gehen von T-Zellen aus, die den Thymus verlassen haben. Sie exprimieren CD4, aber auch CD8 oder CD4 plus CD8. Der klinische Verlauf ist aggressiv. Sie durchsetzen die Lymphknoten mit großen, mitunter mehrkernigen Zellen. Im Einzelnen werden folgende Subtypen unterschieden:

- **Anaplastisches großzelliges Lymphom:** Manifestiert sich mit knotigen ulzerierenden Hauttumoren, die aus großen pleomorphen Tumorzellen vom zytotoxischen CD8+-Typ mit dem Marker CD30 bestehen. Eine Variante ist mit HIV assoziiert. Der erste Häufigkeitsgipfel liegt in der zweiten und dritten Dekade, der zweite nach dem 60. Lebensjahr. Mit einer Anthracyclin-basierten kombinierten Chemotherapie werden bei einem hohen Prozentsatz der Patienten komplette Remissionen erzielt.
- **Nicht anderweitig spezifizierte periphere T-Zell-Lymphome:** Manifestieren sich häufig mit disseminierter Lymphadenopathie (65%), Leber-, Milz- und Hautbeteiligung. Der Immunphänotyp ist variabel, CD4 und CD8 werden häufig, aber nicht immer exprimiert. TCR-Gene sind manchmal rearrangiert. Die Therapie erfolgt wie beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL). Die Prognose ist relativ ungünstig.
- **Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom:** Es geht mit einer Dysproteinämie einher (ATLD) und ist durch biklonale Proliferation von T- und B-Zellen charakterisiert. Entsprechend liegen T-Zell- und B-Zell-Genrearrangements vor. Betroffen sind ältere Patienten mit generalisierter Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie und gewöhnlich auch Knochenmarkbefall. Zusätzlich werden autoimmunhämolytische Anämien beobachtet. In der nichtstandardisierten Therapie werden Cyclophosphamid und Methotrexat eingesetzt. Manchmal kommt es zu Spontanremissionen. Die Überlebensdauer beträgt 11–30 Monate.
- **Enteropathie-assoziiertes intestinales T-Zell-Lymphom:** Entsteht aus zytotoxischen T-Zellen als Komplikation einer Zöliakie. Immunphänotyp: $CD8^{+}$, $CD4^{-}$, $CD3^{+}$, $CD7^{+}$. Die Symptome sind Gewichtsverlust, abdominale Schmerzen, Übelkeit, auch Erbrechen. Die Tumoren führen zur Obstruktion und Perforation des Dünndarms. Die Therapie mit doxorubicinhaltigen chemotherapeutischen Kombinationen sind ungenügend. Mittlere Überlebensdauer 7,5 Monate.
- **Mycosis fungoides:** Ein kutanes T-Zell-Lymphom, das meistens von Dermatologen gesehen wird. Mittleres Manifestationsalter 50 Jahre. In Amerika werden jährlich 1500 Fälle beobachtet. Die Lymphomzellen sind vom reifen Helferzelltyp mit CD3, CD4 und CD5. Anomalien betreffen die Chromosomen 1 und 6. Der Verlauf kann sich über 10 Jahre erstrecken, Heilungen sind sehr selten. Das erste Stadium ist ein ekzematoides und geht mit Juckreiz und Konvoluten von abnormen T-Zellen einher. Es folgt das Plaque-Stadium mit flächenhaften tiefen Infiltraten mit Übergang in das Tumorstadium mit erhabenen weichen Tumoren am Körper und im Gesicht, die erweichen und einschmelzen. Eine Variante mit Erythrodermie und Tumorzellen im Blut wird als Sézary-Syndrom bezeichnet. Therapie: Phototherapie mit Psoralenen plus UV-A (PUVA), Elektronenstrahltherapie, kombinierte systemische Chemotherapie.

Lennert-Lymphom: Lymphoepitheliales Lymphom mit histiozytärer Reaktion und mehrkernigen Zellen. Die Gene des T-Zellrezeptors sind rearrangiert. Klinisch besteht eine disseminierte Lymphadenopathie die sich auf Lymphknoten, Knochenmark, Milz und Lunge erstreckt. Dabei sind Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust häufig. Indiziert ist meistens eine kombinierte Chemotherapie.

7.5.6 Morbus Hodgkin

Synonyme. Lymphogranulomatose.

Definition. Malignes Lymphom der B-Zellreihe mit pathognomonischen Reed-Sternberg-Zellen und einem Hintergrund aus benignen inflammatorischen Zellen (Lymphozyten, Makrophagen, Plasmazellen und Eosinophilen). Mit der modernen Therapie (Radiotherapie, Chemotherapie oder beiden) kann die Krankheit in der Mehrzahl der Fälle geheilt werden.

Vorkommen. Die Inzidenz beträgt 3:100.000 Einwohner im Jahr. Ein Häufigkeitsgipfel liegt in der dritten Dekade, der zweite in der fünften.

Ätiologie und Pathogenese. In etwa der Hälfte der Fälle besteht eine Assoziation mit dem Epstein-Barr-Virus. Erhöhtes Erkrankungsrisiko haben Patienten mit gestörter Immunabwehr. Die Reed-Sternberg-Zelle wurde eindeutig als eine im Keimzentrum entstandene neoplastische B-Zelle identifiziert. In den Reed-Sternberg-Zellen sind Immunglobulingene rearrangiert. In der klassischen Form exprimieren sie einen IL-2-Rezeptor (CD25) und in variablen Mengen CD19 und CD20.

Die verschiedenen Lymphomtypen sezernieren diverse Zytokine, die das entzündliche Milieu um die Hodgkinzellen herbeiführen.

Histologische Diagnose und Klassifizierung. Die diagnostisch wegweisende Reed-Sternberg-Zelle kommt in einigen Varianten vor. Der klassische Typ ist eine große zwei- oder mehrkernige Zelle mit einer großen eosinophilen Nukleole im Zellkern, die von einem hellen Saum umgeben ist (Abb. 7.50). Als einkernige Variante wird sie als Hodgkin-Zelle bezeichnet. Bei der nodulären Sklerose werden meist zweikernige sog. lakunare Zellen gefunden, die unauffällige Nukleolen und blasse Kerne haben. Ein lymphohistiozytärer Typ (L/H-Typ) tritt beim Hodgkin-Lymphom mit nodulär-lymphozytärer Dominanz auf. Eine anaplastische große Zellform ist beim lymphozytenarmen Typ häufig. Von der aktuellen REAL/WHO-Klassifikation werden die Hodgkin-Lymphome in 2 Hauptgruppen unterteilt, von denen die zweite in 4 Subformen gegliedert ist. Die Originalbezeichnungen sind:

- I: nodular lymphocytic predominance (NLPHD)
- II: classic Hodgkin lymphoma
  - IIa: lymphocyte rich classical
  - IIb: nodular sclerosis
  - IIc: mixed cellularity
  - IId: lymphocyte depletion.

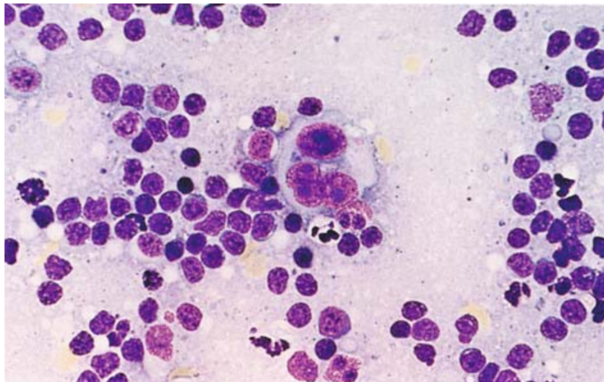


Abb. 7.50. Lymphknotenpunktat bei Hodgkin-Lymphom. In Bildmitte mehrkernige Sternberg-Reed-Riesenzelle mit den typischen Kernkörperchen (aus Löffler et al. Atlas der klinischen Hämatologie. 6. Aufl., Springer, Berlin 2004)

Klinik. Etwa 70% der Patienten bemerken zuerst eine schmerzlose Lymphknotenschwellung, am häufigsten auf einer Halsseite oder supraklavikulär, deren Größe unter Schwankungen zunimmt. Der Lymphknotenbefall schreitet zentripetal fort. In 60% der Fälle sind schon initial die mediastinalen Lymphknoten mitbetroffen. Der Prozess kann auch an den axillären und inguinalen Lymphknoten beginnen. In einigen Fällen tritt nach Alkoholgenuss ein Sofortschmerz in den erkrankten Lymphknoten auf. Über Nachtschweiß und subfebrile Temperaturen klagen 25%, über Pruritus 10% der Patienten. Erst im fortgeschrittenen Stadium sinkt das Körpergewicht. Die Milz ist anfangs selten beteiligt. Zur Leber dringt das Lymphom gewöhnlich über die Milz vor. Extranodale Manifestationen können in jedem Organ auftreten, gehören aber zu den späten Komplikationen.

Diagnostik.

Laborbefunde

Anämie: Häufig, aber nur selten hochgradig, in der Regel normochrom und normozytär. Patienten mit Hyposiderinämie haben normale oder erhöhte Ferritinspiegel, also kein Eisendefizit. Im Spätstadium kommen autoimmunhämolytische Anämien mit positivem Coombs-Test vor.

Leukozytose: Neutrophilie, Eosinophilie und Monozytose sind häufig anzutreffen. Zugleich sind die Vorstufen der Granulozyten im Knochenmark vermehrt.

Lymphopenie: In fortgeschrittenen Fällen Lymphozytenzahlen unter $1000/mm^3$ mit Umkehr der Relation CD4/CD8. Immunreaktionen von zellulären Typ sind herabgesetzt.

Blutsenkungsbeschleunigung: Aktivitätszeichen des Prozesses, bedingt durch Anstieg der α_2-Globuline und anderer Akute-Phase-Proteine (CRP, Lysozym), auch durch Vermehrung der Gammaglobuline.

Serumwerte: Kupfer, Calcium und Harnsäure können erhöht sein. Anstieg der alkalischen Phosphatase und der Transaminasen bei Leberbeteiligung.

Untersuchungsgang

Körperliche Untersuchung: Mit genauer Abtastung aller Lymphknotenregionen und der Milz. Dokumentation von B-Symptomen.

Lymphknotenbiopsie: Zur Sicherung der Diagnose.

Laborstatus: Mit Blutbild, Knochenmarkbiopsie, Blutsenkung, Elektrophorese, Leber- und Nierenwerten.

Weitere Untersuchungen: Sie dienen einem korrekten Staging. Dazu gehören Röntgenuntersuchung des Thorax, abdominale Sonographie, **CT** (oder Kernspintomographie) des Thorax, Abdomens und Beckens. Neuerdings werden auch **Positronen-Emissions-** und **Gallium-Scans** durchgeführt.

Für manche Fälle sind **weitergehende Verfahren** wie **Leberbiopsie** und **bipedale Lymphangiographie** erforderlich.

Auf die früher übliche diagnostische Laparotomie mit Milzexstirpation wird allgemein verzichtet.

Staging

Nach der Klassifikation von Ann Arbor werden 4 Stadien unterschieden, die auch für Non-Hodgkin-Lymphome gelten (siehe Tab. 7.15).

> **Für den Patienten ist das Staging von größter Bedeutung, weil Therapie und Prognose des Morbus Hodgkin vom Krankheitsstadium abhängen, während die Therapie der Non-Hodgkin-Lymphome hauptsächlich vom histologischen Typ bestimmt wird.**

Therapie. Die Behandlung sollte stets kurativ ausgerichtet sein, da insgesamt etwa 75% der Patienten geheilt werden können. Mit der Sorge vor Nebenwirkungen ist eine suboptimale Therapie im Allgemeinen nicht zu rechtfertigen. Palliative Maßnahmen kommen erst nach dem Fehlschlagen wiederholter Behandlungsversuche in Betracht.

Radiotherapie

Die hohe Strahlenempfindlichkeit des Hodgkin-Lymphoms ermöglicht seine Zerstörung durch gut tolerierte Dosen von Gammastrahlen. Bei lokalisierten, einseitigen Prozessen mit günstiger Histologie wird nach einer kurzer Chemotherapie die erweiterte Feldbestrahlung durchgeführt. Nach Thoraxbestrahlung kann sich eine Hypothyreose entwickeln. Außerdem besteht das Risiko einer Herzschädigung und der Entwicklung eines Mammakarzinom.

Chemotherapie

Die Tendenz geht dahin, alle Stadien des Morbus Hodgkin initial chemotherapeutisch zu behandeln. Sie wird bei ausgedehnten Prozessen und B-Symptomen intensiv durchgeführt. Die chemotherapeutischen Strategien werden ständig weiterentwickelt.
Mit der MOPP-Kombination (Mechlorethamin, Oncovin, Procarbazin, Prednison) wurden seit 1964 die ersten Heilungserfolge erzielt. Gegenwärtig werden in den USA am häufigsten folgende Kombinationen angewandt:

- **ABVD:** Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin.
- **MOPP:** Mechlorethamin, Vincristin, Procarbazin und Prednison.

In Europa bevorzugt man die Kombination

- **BEACOPP:** Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednison, G-CSF.

Während eines Behandlungszyklus von 14 Tagen werden die einzelnen Mittel unterschiedlich lange verabreicht. Das Intervall zwischen den Zyklen beträgt 21 Tage. Behandlungsdauer je nach Stadium 4–8 Monate.

Prognose. Die alleinige Radiotherapie ist im Stadium I in >90% kurativ. Die kombinierte Chemotherapie bei Patienten ohne B-Symptome erzielt Heilungsquoten von >75%. Bei Patienten mit B-Symptomatik (siehe Tab. 7.15) sind es 50–70%.

7.5.7 Plasmazelluläre Neoplasien

Definition. Monoklonale Proliferation reifer Plasmazellen, die monoklonale Immunglobuline bilden und häufig maligne entarten. Die Stammzelle des multiplen Myeloms ist sehr wahrscheinlich eine B-Memoryzelle oder ein Plasmoblast. Sie hat das Keimzentrum passiert und weist im VH-Gen multiple somatische Mutationen auf.

Klassifizierung.
Multiples Myelom: Plasmazellenmalignom (vielfach noch als Plasmozytom bezeichnet) mit diffuser Ausbreitung im Knochenmark, das Knochendestruktionen hervorruft und meistens ein monoklonales Immunglobulin bildet. Das multiple Myelom ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters mit einer Inzidenz von 4:100.000 im Jahr. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 68 Jahre. Die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz nimmt mit dem Alter deutlich zu und erreicht bei über 70-Jährigen eine Prävalenz von rund 5%.

Plasmazellentumor: Maligner solitärer Tumor aus monoklonalen Plasmazellen der im Knochen (ossär oder medullär) oder außerhalb des Knochens lokalisiert sein kann. Monoklonale Immunglobuline sind bei diesen Varianten in weniger als 50% der Fälle nachzuweisen.

Plasmazellenleukämie: Aussaat von Plasmazellen ins Blut (>2000/mm^3) bei multiplem Myelom oder Plamazellentumor (prognostisch ungünstig).

Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS): Gutartige begrenzte Vermehrung monoklonaler Plasmazellen (im Knochenmark maximal 10%) ohne Skelettdestruktionen mit oft sehr geringer Konzentration monoklonaler Immunglobuline im Serum (rudimentäre Paraproteinämie). Maligne Transformation nach 20 Jahren in 20% der Fälle.

Ätiologie und Pathogenese. Die Ursache der plasmazellulären Neoplasien ist nicht bekannt. Überlebende der Atombombenexplosionen in Japan erkrankten nach 20-jähriger Latenz gehäuft. Die maligne Transformation bewirkt, dass die Plasmazellen vermehrt produziert werden und eine verlängerte Lebensdauer haben. An den Myelomzellen sind diverse zytogenetische und DNA-Anomalien nachzuweisen: DNA-Aneuploidie (75%), Rearrangement der BCL-1- und BCL-2-Gene (15–20%), c-MYC-Überexpression (80%), Mutation oder Deletion des Tumorsuppressor-Gens p53, Translokation am Gen für die H-Kette, komplette oder partielle Deletion von Chromosom 13 (prognostisch ungünstig). Die Proliferation der Plasmazellen wird durch die Stromazellen des Knochenmarks gefördert. Sie sezernieren Inter-

leukin-6 für das die Plasmazellen einen Rezeptor exprimieren. Obwohl sie im lymphatischen Gewebe entstehen, siedeln sich die Myelomzellen ausschließlich im Knochenmark an. Das geschieht durch ihren Chemokinrezeptor CXCR4, der mit dem Liganden SDF1 (stroma derived factor 1) im Knochenmark reagiert. Die klinischen Manifestationen des multiplen Myelom basieren auf der Tumormasse sowie auf den pathogenetischen Effekten der Myelomzellen und der von ihnen sezernierten monoklonalen Immunglobuline.

Skelettdestruktion: Osteolytische Myelomzellen zerstören das Knochengewebe indem sie die Osteoklasten aktivieren. Das geschieht durch Sekretion von RANKL, ein Faktor der den Rezeptor des Nuklearfaktors κB für seinen Liganden aktiviert. Zugleich hemmen sie die Osteoblasten durch Ausscheidung eines Inhibitor (DKK1) der Osteoblastendifferenzierung. Die erzeugten Osteolysen werden folglich nicht repariert. Bei intensiver Osteolyse kommt es zur Hyperkalzämie und Hyperkalziurie.

Knochenmarkdysfunktion: Auf noch ungeklärte Weise wird die Erythropoese schon vor einer massiven plasmazellulären Infiltration des Knochenmarks supprimiert. Die Sekretion von Erythropoetin kann inadäquat sein, sinkt aber erst bei Niereninsuffizienz markant ab. Leukozyten und Thrombozyten sind selten vermindert, meistens erst im Spätstadium oder infolge einer zytostatischen Therapie.

Infektanfälligkeit: Die normalen B-Zellen werden im Knochenmark teils verdrängt, teils supprimiert. Die Folge ist eine starke Herabsetzung der Antikörperbildung mit erniedrigten Konzentrationen der normalen Immunglobuline im Serum. Daraus resultiert eine oft bedrohlichen Abwehrschwäche, vor allem gegen pyogene Bakterien wie Pneumokokken, Hämophilus influenzae, Staphylococcus aureus und diverse gramnegative Erreger. Die T-Zellfunktion bleibt meistens normal, doch können die $CD4^{+}$-Helferzellen vermindert sein.

Effekte der monoklonalen Proteine (M-Komponenten oder Paraproteine): Die monoklonalen Proteine sind individualspezifisch und besitzen von Fall zu Fall unterschiedliche Antigenbindungsstellen. Es kommt vor, dass monoklonale Immunglobuline zufällig gegen körpereigene Strukturen gerichtet sind. Zum Teil dürften darauf die renalen Komplikationen des multiplen Myeloms beruhen. Auch bei der hämatologisch noch benignen Gammopathie (MGUS) werden Läsionen durch monoklonales Immunglobulin (Paraprotein) beobachtet. Beispiele sind die primäre Amyloidose, das Skleromyxödem mit massiv verdickten Hautfalten und das Pyoderma gangränosum. Eine pathogenetische Bedeutung der MGUS ist nur anzunehmen, wenn sie mit einem Krankheitsbild regelmäßig assoziiert ist.

Nierenerkrankung: Renale Manifestationen treten bei etwa 25% der Patienten auf. Hauptursache ist eine Tubulusschädigung durch die Rückresorption bestimmter L-Ketten (meistens vom Typ κ), die bei der Immunglobulinbildung im Überschuss produziert und glomerulär filtriert werden. Tubulusschäden entstehen auch durch obturierende Eiweißzylinder aus präzipitierten L-Ketten. Ferner können sich L-Ketten an der glomerulären Basalmembran ablagern und zu einer Glomerulopathie mit unselektiver Proteinurie und progredienter Niereninsuffizienz führen. Als zusätzliche pathogenetische Faktoren kommen Hyperkalzämie und Hyperurikämie in Betracht, dazu Pyelonephritiden als Komplikation der Abwehrschwäche.

Amyloidose: Manche monoklonalen L-Ketten, überwiegend vom κ-Typ, bilden Amyloidablagerungen, die durch eine Fibrillenstruktur und die Anfärbbarkeit mit Kongorot gekennzeichnet sind. Amyloidosen diesen Typs (AL) kommen nicht nur bei klinisch manifesten B-Zellneoplasien, sondern auch bei rudimentärer monoklonaler L-Kettenbildung vor und werden dann als primäre Amyloidosen bezeichnet. Betroffen ist in erster Linie die Niere mit Amyloidniederschlägen an der tubulären Basalmembran, den Blutgefäßen und im Interstitium, etwas seltener auch in den Glomeruli, wo sie zu einer starken, nichtselektiven Proteinurie und zum nephrotischen Syndrom führen. Weitere Amyloidablagerungen können in zahlreichen Organen und Geweben erfolgen (Haut, Herz, Leber, Milz, Gastrointestinal- und Respirationstrakt, Nebennieren, Karpaltunnel, Gelenke).

Hyperviskositätsyndrom: Hohe Konzentrationen oder Aggregate monoklonaler Immunglobuline beeinträchtigen die Mikrozirkulation, wenn die Plasmaviskosität auf mehr als das Dreifache der Norm ansteigt. Das ist bei der Makroglobulinämie Waldenström häufig der Fall (▶ Kap. 7.5.8), beim Plasmozytom nur selten. Man beobachtet es bei Immunglobulinen vom Typ IgG und IgA und freien λ-L-Ketten mit abnormer Aggregationsneigung. Durchblutungsstörungen treten hauptsächlich am Auge und ZNS, aber auch in der Peripherie auf.

Kryoglobulinämie: Als Kryoglobuline werden Proteine oder Proteinkomplexe des Serums bezeichnet, die in der Kälte Präzipitate bilden und nach Erwärmung wieder in Lösung gehen. Man unterscheidet 3 Typen. Der erste besteht aus monoklonalen Immunglobulinen und ist bei 5–10% der Plasmozytompatienten anzutreffen. Der zweite, ein Mischtyp, stellt Komplexe aus monoklonalem Immunglobulin und polyklonalem IgG dar, gegen das die monoklonale Komponente Antikörperspezifität besitzt. Bei dem dritten handelt es sich um polyklonales IgM, das sich mit polyklonalem IgG verbunden hat. Jede Variante der Kryoglobulinämie kann zu Akrozyanose, Raynaud-Phänomen, Kälteurtikaria, trophischen Veränderungen und Nekrosen an den Extremitäten und zu Gefäßverschlüssen führen.

Solitäres Knochenplasmozytom: Kommt in 3–5% der monoklonalen Plasmazellerkrankungen vor, gewöhnlich bei etwas jüngeren Patienten als das Myelom. Äußert sich in lokalen Schmerzen, die im Brustkorb mit Angina pectoris verwechselt werden können. Da keine M-Komponente gebildet wird, kann die Diagnose nur durch lokale Biopsie gestellt werden. Optimal ist eine lokale Strahlentherapie (4000–5000 cGy).

Klinik. Häufigste Beschwerden sind Knochenschmerzen und Frakturen. Bei Kompression des Rückenmarks oder der Nervenwurzeln durch Plasmazelltumoren kommt es zu intensiven radikulären Schmerzen und Paresen. Ein Patient mit Ausstrahlung in den linken Brustkorb wurde zweimal koronarangiographiert ehe das umschriebene Plasmozytom auffiel. Etwa 50% der Patienten haben durch Anämie bedingte Beschwerden. Relativ selten sind schwere Infektionen, Neuropathien oder Störungen der Nierenfunktion das zum Arzt führende Symptom.

Diagnostik.

Laborbefunde

Blutbild: Beim multiplen Myelom besteht gewöhnlich eine normochrome Anämie mit Hb-Werten zwischen 7 und 10 g/dl und niedriger oder inadäquat erhöhter Retikulozytenzahl. Leukozyten und Thrombozyten bleiben bis zur Chemotherapie in der Regel normal. Das Differenzialblutbild zeigt nicht selten eine Neutropenie mit relativer Lymphozytose, manchmal auch einige Plasmazellen. Plasmazellenleukämien kommen äußerst selten vor. Sie ähneln klinisch den anderen akuten Leukämieformen.

Beckenkammpunktat: Beweisend für ein multiples Myelom ist eine Plasmozytose von >30% (Abb. 7.51). Oft haben die neoplastischen Plasmazellen unreife Zellkerne bei ausgereiftem basophilen Zytoplasma, auch Mehrkernigkeit ist häufig.

Monoklonale Proteine: Neoplastische Plasmazellen sezernieren monoklonale Immunglobuline unterschiedlichen, aber jeweils einheitlichen Isotyps. Die Isotypen verteilen sich annähernd wie die normalen Immunglobulinklassen: IgG 57%, IgA 20%, IgD 1%, IgE <1%, IgM <1%, nur L-Ketten 22%. Die L-Kette ist bei jedem Plasmozytom einheitlich und wird oft im Überschuss gebildet. Beide L-Kettentypen, κ und λ, kommen annähernd gleich häufig vor. In 0,5–2,5% der Fälle werden 2 monoklonale Immunglobuline sezerniert. Aus der Konzentration der M-Komponente ist auf die Masse der Myelomzellen zu schließen.

Serumelektropherogramm: Die Paraproteine stellen sich wegen ihrer strukturellen Einheitlichkeit als schmaler Gradient (M-Komponente) dar. Er liegt gewöhnlich im Bereich der γ-Globuline (Abb. 7.52). Am empfindlichsten gelingt der Nachweis mit der Immunelektrophorese durch eine umschriebene Ausbuchtung des Präzipitatbogens (Abb. 7.52). Da freie L-Ketten in den Harn ausgeschieden werden, bilden sie im Serum keinen Gradienten. Die L-Ketten im Urin werden als Bence-Jones-Proteine bezeichnet. Ihre Konzentration variiert mit dem Schweregrad des Myeloms. Mit den gebräuchlichen Teststäbchen werden sie nicht erfasst. Der Nachweis gelingt mit der Bence-Jones-Probe (Präzipitation bei 56 °C, Wiederauflösung des Präzipitats bei 90–100 °C) oder mittels Immunpräzipitation. Der Nachweis von monoklonalen Immunglobulinen und L-Ketten im Serum und Urin gelingt sicher mit der Immunfixationselektrophorese.

Blutsenkung: Durch die M-Komponente und sekundäre Veränderungen im Spektrum der Plasmaproteine (Anstieg der α_2-Globuline, Abfall des Albumins) ist sie deutlich bis maximal beschleunigt.

Harnpflichtige Substanzen: Als Zeichen einer progredienten Nierenschädigung steigen die Serumkonzentrationen von Kreatinin und Harnstoff.

β_2-Mikroglobulin im Serum: β_2M ist die Leichtkette (MG 11.000) der HLA-Moleküle der Klasse I in allen kernhaltigen Zellen. Der Serumspiegel steigt bei erhöhtem neoplastischen Zellumsatz und bei Niereninsuffizienz, da β_2M glomerulär filtriert wird. Beim

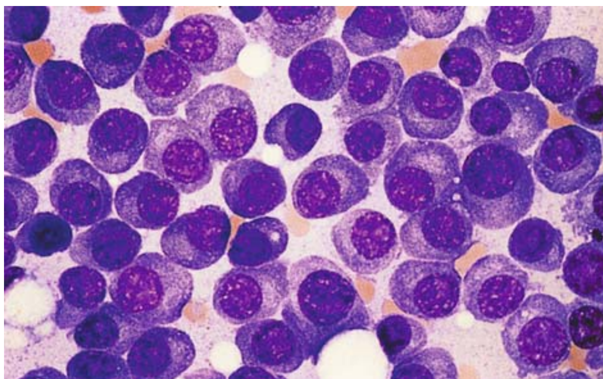


Abb. 7.51. Knochenmarkausstrich bei multiplem Myelom mit dichter Ansammlung von ausgereiften Plasmazellen mit exzentrischem Zellkern und basophophilem, in Kernnähe aufgehelltem Zytoplasma (aus Löffler et al. Atlas der klinischen Hämatologie. 6. Aufl. Springer, Berlin 2004)

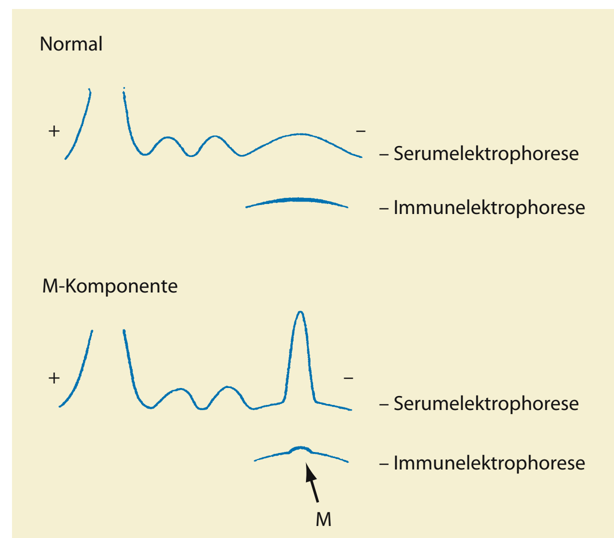


Abb. 7.52. M-Komponente (Paraprotein) im Serum (schematisch)

multiplen Myelom sind die Werte auch ohne Nierenbeteiligung erhöht (>4 µg/ml).

Hyperkalzämie: Schon bei der ersten Untersuchung ist das Serumcalcium in 30% der Fälle infolge Osteolyse auf >2,75 mmol/l erhöht. Bei weiteren 30% der Patienten wird diese Konzentration im Verlauf der Krankheit überschritten.

Radiologische Befunde

Röntgen: Aufnahmen des Schädels, der Wirbelsäule und der langen Röhrenknochen mit konventioneller Röntgentechnik zeigen oft typische ausgestanzte osteolytische Herde. Lokaler Druck- oder Klopfschmerz kann auf die Läsionen aufmerksam machen. Die Wirbelsäule erscheint nicht selten osteoporotisch.

MRT: Wirbelfrakturen und radikuläre Kompressionen werden am besten mit der Magnetresonanztomograhpie dargestellt. Die MRT kann auch bei normalem Röntgenbefund eine myelomatöse Knochenmarkinfiltration aufdecken, weil diese mit abnorm hoher Gefäßdichte einhergeht.

7

Die Knochenszintigraphie mit ^{99m}Technetium ist für die Myelomdiagnose ungeeignet, da sich das Isotop nur in Regionen reaktiver Knochenneubildung ansammelt, die beim Myelom weitgehend fehlen.

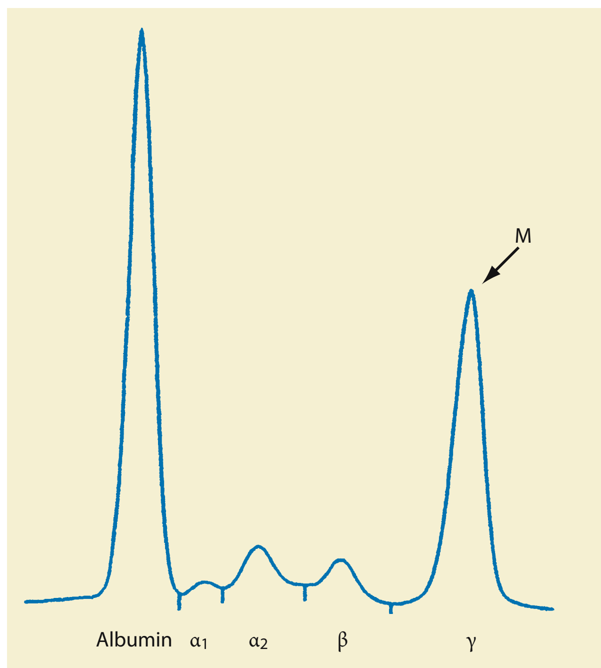
Die Diagnose des multiplen Myeloms ist nach Durie anhand der Kriterien in ◻ Tab. 7.16 zu stellen. In der Praxis sind Knochenschmerzen, die monoklonale Komponente (TCM) in der Elektrophorese (◻ Abb. 7.53) und eine hohe Blutsenkung diagnostisch wegweisend und Anlass zur Komplettierung der Diagnostik.

Stadieneinteilung nach Salmon und Durie: Der Schweregrad der Erkrankung ist für die Prognose maßgebend. Patienten im Stadium I überleben durchschnittlich 5 Jahre, im Stadium III nur 15–30 Monate (◻ Tab. 7.17).

Da sich auch das Vollbild des multiplen Myelom mit einer Anlaufzeit von Monaten oder wenigen Jahren ausbildet, liegt es nahe, einen mehrstufigen Prozess der neoplastischen Transformation anzunehmen, der lange auf einer Stufe stehen bleiben kann.

◻ Tabelle 7.16. Diagnostische Kriterien des multiplen Myeloms nach Durie

Majorkriterien	I	Plasmazellentumor
	II	Knochenmarkplasmozytose >30%
	III	monoklonales IgG >35 g/l oder monoklonales IgA >20 g/l oder Bence-Jones-Proteinurie >1 g/24 h
Minorkriterien	a	Knochenmarkplasmozytose 10–30%
	b	monoklonales IgG <35 g/l oder monoklonales IgA <20 g/l
	c	lytische Knochenläsionen
	d	Suppression der polyklonalen Immunglobuline



◻ Abb. 7.53. Serumelektrophorese von einer 72-jährigen Patientin mit einem IgG-Myelom

Therapie.

Chemotherapie

Indikation: Das Plasmozytom ist nicht heilbar. Im frühen Stadium ohne Anämie, Knochendestruktionen, Hyperkalzämie und extreme Paraproteinämie ist eine Chemotherapie nicht indiziert. Zu beginnen ist sie bei symptomatischen Patienten im Stadium II und regelmäßig im Stadium III.

Konventionell dosierte Chemotherapie: Am empfindlichsten reagieren Plasmazellen auf Melphalan, Cyclophosphamid und Prednison. Initial ist die Kombination von Melphalan mit Prednison gebräuchlich. Sie werden 4 Tage lang zusammen per os gegeben, Wiederholungen alle 4–6 Wochen. Erst nach 3 erfolglosen Zyklen ist Resistenz anzunehmen. Zu erzielen sind nur partielle Remissionen, diese in etwa 40% der Fälle. **Kriterien der Remission:** Verminderung der M-Komponente im Serum um 75%, der Bence-Jones-Proteinurie um 95%, der Plasmazellen im Knochenmark auf <5%. Remissionsdauer etwa 2 Jahre. Nach der Remission keine Erhaltungsdosis. Die Rezidivtherapie kann nach dem gleichen Schema erfolgen. Häufig werden dazu Cyclophosphamid und Prednison kombiniert. Als **Alternative bei Rezidiven** kommt auch das VAD-Schema aus Vincristin, Doxorubucin (Adriamycin) und Dexamethason zum Einsatz. Die Remissionsraten liegen mit 60–80% deutlich höher, doch ist die Remissionsdauer kürzer. Bei einigen Patienten ist hochdosiertes Dexamethason (40 mg/Tag an den ersten 4 Tagen der Woche) effektiv.

Neuerdings wurde gezeigt, dass Thalidomid beim Myelom in refraktären Fällen unter Abnahme der M-Komponente länger

Tabelle 7.17. Stadieneinteilung multiplen Myeloms nach Salmon und Durie

Stadium	Knochenstruktur	Laborbefunde
I	normal oder solitäre Osteolyse	IgG <50 g/l bzw. IgA <30 g/l Leichtketten im Urin <4 g/24 h Hämoglobin >10 g/dl Calcium <2,6 mmol/l
II	wie bei I oder III	IgG 50–70 g/l bzw. IgA 30–50 g/l Leichtketten im Urin 4–7 g/24h Hämoglobin 8,5–10 g/dl Calcium <3 mmol/l
III	fortgeschrittene Knochenläsionen	IgG >70 g/l bzw. IgA >50 g/l Leichtketten im Urin >12 g/24 h Hämoglobin <8,5 g/dl Calcium >3 mmol/l
Variante	monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) Anämie und Osteolyse fehlen.	Konzentration der M-Komponenten: IgG <35 g/l IgA <20 g/l Im Knochenmark werden maximal 10% Plasmazellen gefunden.

anhaltende Remissionen bewirkt, wahrscheinlich durch seinen Hemmeffekt auf die gesteigerte Angiogenese im Knochenmark. Das Derivat Revimed hat geringere sedative und neurotoxische Nebenwirkungen.

Autologe periphere Blutstammzellen-Transplantation (PBSC): Sie wird neuerdings überwiegend zweifach mit einem Abstand von 2,5 Monaten zwischen erster und zweiter Transplantation durchgeführt. Bei der Doppeltransplantation erfolgt die erste Konditionierung mit hochdosiertem Melphalan, die zweite mit Melphalan und Ganzkörperbestrahlung. Letztere Methode wird auch vor einmaliger Transplantation angewendet. Zur Nachbehandlung wird Interferon-α (3-mal wöchentlich 3 Mill. Einheiten) gegeben. Gegenüber der einmaligen konnte mit der zweimaligen PBSC die Quote der Patienten mit 7-jähriger ereignisfreier Überlebenszeit von 21 auf 42% gesteigert werden.

Die Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen nach myeloablativer Therapie ist sehr risikoreich (Letalität bis 50%) und mit reduzierter Konditionierungsintensität noch in Erprobung. Eine Graft-versus-Host-Reaktion könnte vorteilhaft sein.

Strahlentherapie

Als primäre Therapie indiziert bei Plasmazellentumoren und additiv zur Laminektomie bei intraspinalen Plasmazelltumoren. Palliativ wirksam bei Knochenschmerzen und Frakturen.

Unterstützende Maßnahmen

Bei folgenden Symptomen indiziert:
- **Knochenschmerzen (Osteoporose und Frakturen):** Biphosphonate (auch zur Prophylaxe), Analgetika auch Alkaloide.
- **Hyperkalzämie:** Schnelle Normalisierung durch Calcitonin s.c. oder i.m., Galliumnitrat i.v. und durch Prednison (40–60 mg/m^2 KOF tgl.). Rückbildung unter Chemotherapie und Biphosphonaten.
- **Anämie:** Injektionen von Erythropoetin bei herabgesetzter oder inadäquat gesteigerter Erythropoetinkonzentration im Serum. Ausgleich von Defiziten an Eisen, Folsäure und Vitamin B_{12} nach Bedarf. In refraktären Fällen Erythrozytentransfusionen.
- **Nierenversagen:** Hämodialyse.
- **Infektbekämpfung:** frühzeitig Antibiotika.

Prognose. Die mittlere Überlebenszeit wird für das Stadium I mit 64 Monaten, für das Stadium II mit 32 Monaten und für das Stadium III mit 6 Monaten angegeben. Eine Besserung erscheint möglich zu sein. Prognostisch ungünstige Faktoren sind:
- hoher Plasmazellenanteil im Knochenmark
- Kreatinin >2 mg/dl
- erhöhte Serumkonzentrationen von β_2-Mikroglobulin und Laktatdehydrogenase.

7.5.8 Makroglobulinämie Waldenström

Synonyme. Lymphoplasmozytäres Lymphom.

Definition. Maligne Neoplasie aus plasmozytoiden Lymphozyten mit Befall des lymphatischen Systems und monoklonaler Makroimmunglobulinbildung ohne Skelettdestruktionen.

Vorkommen und Häufigkeit. Die Makroglobulinämie Waldenström ist eine Erkrankung des höheren Lebensalter. Sie kommt seltener vor als das Plasmozytom und die chronische lymphatische Leukämie. Nur 3% der Patienten sind unter 40 Jahre alt. Ab

der fünften Dekade nimmt die Häufigkeit kontinuierlich zu. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen.

Ätiologie und Pathogenese. Die Ursache ist wie bei den anderen Neoplasien der B-Zellreihe ungeklärt. Die monoklonalen malignen Zellen sehen teils lymphoid, teils plasmazytoid oder pleomorph aus und haben Oberflächenmarker unterschiedlichen Reifegrades. Sie bilden anscheinend eine Entwicklungsreihe, die bei den Prä-B-Zellen beginnt und vor den reifen Plasmazellen endet. Ihre Ausbreitung erfolgt im Knochenmark, ohne Zerstörung der Knochensubstanz, in den peripheren Lymphknoten sowie in Leber und Milz. Dabei bleibt die Organarchitektur erhalten. Die Mehrzahl der Zellen ist so weit ausgereift, dass sie ein monoklonales Immunglobulin vom Typ IgM sezerniert. Eine signifikante L-Kettenausscheidung in den Urin ist nur bei 10–30% der Patienten nachzuweisen. Die Nieren werden deshalb seltener und weniger stark geschädigt als beim multiplen Myelom. Die Knochenmarkinfiltration führt gewöhnlich zu einer deutlichen Anämie. Im weiteren Verlauf kann eine Panzytopenie auftreten. Auch die Immunabwehr ist herabgesetzt. Lymphknoten, Milz und Leber schwellen erst im fortgeschrittenen Stadium der Krankheit an.

Die meisten klinischen Erscheinungen gehen von der Makroglobulinämie aus, nach der die Krankheit benannt wird, obwohl pathologisch-anatomisch ein Lymphom vorliegt. Die häufigste, mit der Konzentration der M-Komponente zunehmende Komplikation ist eine periphere Durchblutungsstörung infolge Hyperviskosität des Plasmas. In der Haut wird die Zirkulation besonders durch Makroglobuline beeinträchtigt, die sich wie Kryoglobuline oder Kältagglutinine verhalten. Bei vielen Patienten bewirken die Makroglobuline eine hämorrhagische Diathese. Hauptangriffspunkt sind dabei die Thrombozyten, deren Fähigkeit zur Adhäsion und Aggregation sowie zur Freisetzung des Plättchenfaktors 3 durch Beschichtung mit dem M-Protein herabgesetzt wird. Hinzu kommt eine Interaktion mancher Makroglobuline mit verschiedenen Gerinnungsfaktoren (VIII, V, VII, Prothrombinkomplex) und eine Komplexbildung mit monomerem Fibrin, die ein gelatinöses Gerinnsel entstehen lässt, das sich schlecht retrahiert. Etwa 5% der Patienten erkranken an einer Polyneuropathie, weil sich ihre Makroglobuline in den Markscheiden anreichern und zum Teil wie Antikörper mit Markscheidenproteinen reagieren. Nur selten entwickelt sich eine Amyloidose, die dann bevorzugt Leber, Milz und Nieren befällt.

Klinik. Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Sehstörungen, zerebrale Ausfallerscheinungen und Muskelschwäche durch Zirkulationsstörungen des hyperviskösen Blutes. In typischer Weise erweiterte und segmental eingeschnürte Retinavenen, auch retinale Blutungen. Überempfindlichkeit gegen Kälte und Raynaud-Syndrom bei M-Proteinen mit Kryoglobulin- oder Kälteagglutinincharakter. Hämatome, Purpura, Nasenbluten und gastrointestinale Blutungen als Zeichen der Hämostasestörung. Mattigkeit durch progrediente Anämie, rezidivierende Infekte infolge Abwehrschwäche. Generalisierte Lymphknotenschwellung, Hepatosplenomegalie, selten auch pulmonale Infiltrate und Pleuraergüsse nach extramedullärer Ausbreitung des Lymphoms. Sensomotorische periphere Polyneuropathien und fokale intrazerebrale Demyelinisierung durch Reaktionen der Makroglobuline mit den Nervenscheiden.

Diagnostik.

Laborbefunde

Blutbild: Normochrome Anämie mit einem Hb unter 12 g/dl bei 80% der Patienten, teilweise ein Verdünnungseffekt des durch seinen erhöhten onkotischen Druck expandierten Plasmavolumens. Eine Neutropenie ist selten, eine Thrombopenie haben 50% der Patienten mit hämorrhagischen Manifestationen. Im Blutausstrich sind atypische monoklonale B-Lymphozyten nachzuweisen. Die Gesamtzahl der Lymphozyten kann bei terminaler Ausschwemmung der malignen Zellen deutlich ansteigen.

Knochenmark: Im Ausstrich reichlich Lymphozyten und plasmozytoide Lymphozyten, die im Biopsiepräparat ein diffuses oder noduläres Infiltrationsmuster zeigen. Nur leicht vermehrt sind die Plasmazellen, auffallend zahlreich die Gewebemastzellen.

Monoklonales Makroglobulin: Die M-Komponente des Serums besteht in der Regel aus pentamerem homogenem IgM, das im Gammabereich des Elektropherogramms einen schmalen Gradienten bildet. Eindeutiger Nachweis durch Immunelektrophorese bzw. Immunfixationselektrophorese. Manchmal liegt zusätzlich etwas monomeres IgM gleicher Spezifität vor. In 80% der Fälle sind die L-Ketten vom κ-Typ. Symptomatische Patienten haben meistens IgM-Konzentrationen über 3 g/dl. Nur jeder fünfte Patient scheidet L-Ketten in den Urin aus. Die relative Serumviskosität ist fast immer erhöht, führt aber erst bei Werten über 5 zum Hyperviskositätssyndrom.

Blutsenkungsgeschwindigkeit: Nimmt proportional mit der M-Komponente zu und ist schon bei relativ niedrigen Konzentrationen deutlich beschleunigt.

Serumwerte: Erhöhte Konzentration der harnpflichtigen Substanzen bei Nierenaffektion durch L-Ketten. Die Harnsäure kann isoliert erhöht sein. Eine Hyperkalzämie besteht nicht.

Diagnostik.

Manifeste Makroglobulinämie Waldenström: Klinische Symptome, IgM-Gradient im Serum, Blutbild und Knochenmarkbefund sichern die Diagnose. Lymphknotenvergrößerung und Hepatosplenomegalie können lange ausbleiben. Chronische lymphatische Leukämien und diffuse Lymphome, die vereinzelt mit monoklonaler Makroglobulinämie einhergehen, sind durch das Blutbild bzw. eine Lymphknotenbiopsie abzugrenzen.

Essenzielle monoklonale Makroglobulinämien: Darunter versteht man klinisch asymptomatische Makroglobulinämien

unklarer Ursache mit kleinem M-Gradienten im Serum, normalem Blutbild und unauffälligem Knochenmark. Sie werden meistens zufällig entdeckt, sind dreimal häufiger als die manifeste Makroglobulinämie und gehen dieser in den meisten Fällen längere Zeit voraus. Solange keine Progredienz erkennbar ist, darf Gutartigkeit unterstellt werden. Der Übergang in eine maligne Form kann ein Jahrzehnt und länger auf sich warten lassen, so dass ihn viele Patienten nicht mehr erleben. Er kann aber auch ganz ausbleiben.

Therapie.

Plasmapherese

Indiziert beim Hyperviskositätssyndrom zur raschen Senkung der IgM-Konzentration des Serums. Schon die Entfernung von 15–20% der M-Komponente reduziert die Viskosität des Serums um 50%. Zur Beseitigung der klinischen Symptome müssen relative Viskositätswerte von 2–4 erreicht werden.

Chemotherapie

Erst bei klinischen Symptomen, also bei manifester Makroglobulinämie Waldenström indiziert. Sehr effektiv sind Fludarabin (5 Tage alle 4 Wochen) und Cladribin (7 Tage alle 4 Wochen) als einzelne Mittel. Gut wirksam ist auch Rituximab, allein oder in Kombination mit Chemotherapie.

Prognose. Die mittlere Überlebenszeit beträgt 3 Jahre. In manchen Fällen kommt es terminal zu malignen Lymphomen, akuter Leukämie oder chronischer myeloischer Leukämie.

7.5.9 H-Ketten-Krankheiten

Synonyme. Heavy chain disease (HCD).

Definition. Seltene lymphoproliferative Malignome, die als besondere Marker inkomplette Immunglobulin-H-Ketten sezernieren und in ihren klinischen Manifestationen mit dem H-Ketten-Isotyp variieren.

αH-Ketten-Krankheit

Vorkommen und Häufigkeit. Häufigste Form der H-Ketten-Krankheit. In Amerika und Europa nur sporadisch anzutreffen. Die meisten Fälle wurden in den unterprivilegierten Bevölkerungsschichten der Mittelmeerländer, des Mittleren Ostens, Afrikas und Ostasiens gesehen. Die Erkrankten sind auffallend jung, in der Mehrzahl zwischen 10 und 30 Jahre alt.

Ätiologie und Pathogenese. Der lymphoproliferative Prozess spielt sich hauptsächlich im Darm ab, der massiv parasitär infiziert ist, besonders mit Lamblien.

Stadium A: Infiltration der Lamina propria des Dünndarms mit normal aussehenden Lymphozyten und Plasmazellen, unter denen sich aber schon eine monoklonale Subpopulation befindet. Diese sezerniert anstelle von sekretorischem IgA mit dem H-Ketten-Isotyp α lediglich eine inkomplette α-Kette, die Polymeren unterschiedlicher Größe bildet und nicht mit einer L-Kette verknüpft ist. Man nimmt an, dass der abnorme Zellklon durch Mutation einer IgA-produzierenden Zelle entsteht, die dabei auch die Fähigkeit zur L-Kettensynthese verliert.

Stadium B: Die plasmazellulären Infiltrate sind bis in die Submukosa und die Muscularis propria vorgedrungen. Sie enthalten zahlreiche atypische Plasmazellen und einzelne große Immunoblasten.

Stadium C: Diffuses großzelliges immunoblastisches Dünndarmlymphom mit Befall der regionalen Mesenteriallymphknoten. Einige Patienten weisen keine intestinalen Manifestationen auf, sondern nur eine periphere Lymphadenopathie und eine Splenomegalie, bei anderen entwickelt sich das Lymphom im Respirationstrakt.

Klinik. Die Wandinfiltration im Duodenum und Jejunum führt zu einem schweren Malabsorptionssyndrom mit häufigen Diarrhöen, Gewichtsverlust, Körperschwäche und sekundärer Osteoporose. Hinzu kommen Leibschmerzen, Meteorismus, im Spätstadium auch Ileus, Invagination und Perforation. Bei der Röntgenuntersuchung des Darmes findet man eine Wandhypertrophie mit pseudopolypösem Faltenrelief. Der Mukosabefall lässt sich mit der endoskopischen Biopsie, die Tiefenausdehnung des Prozesses nur mit einer chirurgischen Probeexzision erfassen. Das Knochenmark ist in der Regel nicht betroffen. Blutbildveränderungen entstehen allenfalls durch Folsäure- und Vitamin-B_{12}-Mangel. Die Diagnose basiert auf dem immunelektrophoretischen Nachweis der abnormen α-Ketten im Serum, die daran zu erkennen sind, dass sie mit Antiseren gegen αH-Ketten reagieren, aber nicht mit Antiseren, die nur Antikörper gegen L-Ketten enthalten.

Therapie. Im Stadium A zunächst nur antibiotisch (Tetracyclin, Ampicillin oder Metronidazol), weil sich damit manchmal vollständige und anhaltende Remissionen erzielen lassen, was auf eine Induktionswirkung der enteralen Infektion hinweist. Bei ungenügendem Effekt nach 3–6 Monaten und bei initialen immunoblastischen Infiltraten ist eine Chemotherapie nach dem Schema COPP oder CHOP indiziert.

γH-Ketten-Krankheit

Vorkommen und Häufigkeit. Weltweit, bei allen Rassen und annähernd gleich häufig bei beiden Geschlechtern. Manifestationsalter zwischen 9 und 88 Jahren. In einer Serie von 50 Patienten waren 6 unter 20 Jahre alt.

Ätiologie und Pathogenese. Die Sekretion inkompletter γH-Ketten, also defekter H-Ketten des IgG, ist nicht an einen bestimmten histopathologischen Malignomtyp gebunden. In etwa 60% der Fälle liegt als Grundkrankheit ein disseminiertes Non-Hodgkin-Lymphom unterschiedlichen Typs vor, bei 12% ein lo-

kalisiertes Lymphom. Einige Patienten haben initial eine chronische lymphatische Leukämie, andere weisen lymphoplasmozytäre Infiltrate oder atypische granulomatöse Läsionen auf. Bei 8% der Kranken werden im lymphatischen Gewebe keine malignomverdächtigen Befunde erhoben. Aus ungeklärten Gründen ist die γH-Ketten-Krankheit bei jedem dritten Patienten mit einer Autoimmunkrankheit assoziiert.

Klinik. Führendes Symptom sind Lymphknotenschwellungen, vor allem zervikal, axillar, intrathorakal und intestinal. Der Befall des lymphatischen Rachenringes führt zu einem der Mononukleose ähnlichen Erscheinungsbild. Sehr oft sind auch Milz und Leber vergrößert. Das Knochenmark weist bei 60% der Patienten vermehrt Lymphozyten und Plasmazellen auf, daneben einige blastenförmige Zellen, kann aber auch ganz unauffällig sein. Skelettdestruktionen wie beim Myelom kommen sehr selten vor. Häufiger werden plasmazelluläre Infiltrate in der Haut und in der Schilddrüse beobachtet. Mitgeprägt wird das klinische Bild zahlreicher Patienten von zusätzlichen Autoimmunkrankheiten wie hämolytischen Anämien mit positivem Coombs-Test, rheumatoider Arthritis, Lupus erythematodes, Sjögren-Syndrom, Thyreoiditis oder Myasthenia gravis. Die inkompletten monoklonalen γH-Ketten ergeben im Elektropherogramm einen relativ breiten Gammagradienten, der aber bei 40% der Patienten wegen zu geringer Konzentration unsichtbar bleibt. In jedem Fall gelingt der Nachweis mittels modifizierter Immunelektrophorese. Kleine Mengen der abnormen γH-Ketten erscheinen auch im Urin.

Therapie. Da von den abnormen γH-Ketten keine Schädigung ausgeht, richtet sich die Behandlung ausschließlich gegen die Grundkrankheit. Mit Alkylanzien plus Prednison sowie mit Vinblastin oder Prednison allein lassen sich bei einigen Patienten Remissionen erzielen, bei anderen nicht. Für Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen wird die Chemotherapie nach dem MOPP-Schema empfohlen (s. oben). Die Prognose ist im Allgemeinen ungünstig. Viele Patienten sterben innerhalb einiger Monate an Infektionen oder durch Ausbreitung des Malignoms. Doch kommen auch längere Überlebenszeiten vor.

μH-Ketten-Krankheit

Sehr seltene Variante, die in der Hälfte der Fälle mit einer chronischen lymphatischen Leukämie assoziiert ist, ansonsten mit lymphoproliferativen Malignomen ohne Vermehrung der Blutlymphozyten. Neben den inkompletten μH-Ketten, abzuleiten von den H-Ketten des IgM, sezernieren 75% der Patienten monoklonale L-Ketten vom κ-Typ und scheiden sie auch in den Urin aus. Die Therapie richtet sich gegen das Grundleiden.

7.5.10 Amyloidosen

Definition. Krankheitszustände mit extrazellulärer Ablagerung eines Amyloid genannten fibrösen Proteins unterschiedlicher chemischer Zusammensetzung, das charakteristische optische und färberische Eigenschaften besitzt.

Ätiologische und klinische Klassifizierung. Siehe ◘ Tab. 7.18.

Pathogenese.
Allgemeine Eigenschaften des Amyloids: Die Amyloidsubstanz besteht zu über 95% aus feinen, unverzweigten Fibrillen, die sich aus zwei Filamenten zusammensetzen und enthält in kleiner Menge ein nichtfibrilläres Protein, die P-Komponente (AP). Die Bezeichnung Amyloid stammt von Virchow (1854), der auf die stärkeähnliche Jodaffinität der Amyloidniederschläge Bezug nahm. Trotz ungleicher chemischer Struktur reagieren alle Amyloidtypen mit Kongorot und zeigen danach im polarisierten Licht eine auf Doppelbrechung beruhende grüne Farbe. Amyloidablagerungen persistieren lange, da sie in den Körperflüssigkeiten unlöslich und gegen Proteolyse weitgehend resistent sind.

L-Ketten-Amyloid (AL): L-Ketten sind die Hauptkomponente des Amyloids bei allen monoklonalen Gammopathien. Da eine Amyloidose bei diesen Krankheiten selten vorkommt, ist als Voraussetzung für die Amyloidbildung eine besondere L-Kettenspezifität anzunehmen.

Amyloid A (AA): Es entsteht als reaktives Amyloid bei chronischen Infektionen (Tuberkulose, Bronchiektasen, Osteomylitis) und Entzündungen (rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) aus dem Amyloid-A-Protein, einem Polypeptid, dessen Vorstufe im Plasma zirkuliert und als Serumamyloid A (SAA) bezeichnet wird. Bei der Bildung des AA-Proteins wird die Peptidkette des SAA an beiden Enden proteolytisch verkürzt. Zur Ablagerung von Amyloid A kommt es bei erhöhten SAA-Konzentrationen jedoch nur, wenn das anfallende AA-Protein unzureichend eliminiert wird. Das könnte bei Infektionen und Entzündungen durch eine Funktionsstörung der Monozyten und Kupffer-Zellen geschehen, die wahrscheinlich für den Abbau des AA-Proteins zuständig sind.

Hämodialyse-assoziiertes Amyloid (AH): Die Fasern des Amyloids AH bestehen aus β_2-Mikroglobulin (β_2-M), den β-Ketten der Histokompatibilitätsantigene der Klasse I. Das β_2-M wird von normalen Nieren katabolisiert. Es kann aber Dialysemembranen aus Cuprophan nicht passieren und erreicht deshalb im Plasma der mit diesem Membrantyp Dialysierten so hohe Konzentrationen, dass eine Ablagerung als Amyloid erfolgt. Neuerdings wurden Membranen entwickelt, deren Durchlässigkeit für β_2-M ausreicht, um diese Komplikation zu verhindern.

Präalbumin-(Transthyretin-)Amyloid: Proteinfasern aus dem thyroxinbindenden Präalbumin bilden das senile Amyloid und das Amyloid bei verschiedenen familiären Amyloidosen. Eine senile systemische Amyloidose ist bei 25% aller über 80 Jahre alten Individuen anzutreffen, verläuft in der Regel benigne, kann aber zu einer Kardiomyopathie führen. Bei den hereditären Formen kommt es zur Amyloidbildung, weil unterschiedliche Aminosäuren des Transthyretins durch Mutationen vertauscht sind.

Tabelle 7.18. Ätiologische und klinische Klassifizierung der Amyloidosen

Systemische Amyloidosen	Amyloidosen bei lymphozytären und plasmazellulären Dyskrasien	primäre systemische Amyloidose (essenzielle monoklonale Gammopathie) Plasmozytom Makroglobulinämie Waldenström H-Ketten-Krankheit
	reaktive systemische Amyloidosen	chronische und rezidivierende Infektionen autoimmunologische und chronische Entzündungen Neoplasmen
	Dialyse-assoziierte Amyloidose senile systemische Amyloidose	
	familiäre systemische Amyloidosen	familiäres Mittelmeerfieber familiäre amyloide Polyneuropathie familiäre amyloide Kardiopathie
Organlimitierte Amyloidosen	Amyloidosen des ZNS	Morbus Alzheimer Down-Syndrom hereditäre zerebrale Amyloid-Angiopathie
	Amyloid des Respirationstraktes Amyloid des Harntraktes Amyloid der Haut	
Lokales Amyloid	medulläre Schilddrüsenkarzinome Inselzelltumoren Karzinoide seniles kardiales (atriales) Amyloid	

β-Amyloid: Es wird bei der Alzheimer-Krankheit in den zerebralen Gefäßen und in der grauen Hirnsubstanz abgelagert, wo es in Form extrazellulärer Plaques eine neuronale Degeneration bewirkt. Faserbildende Hauptkomponente ist das β-Amyloid-Protein (β-AP), das von einem größeren transmembranen Protein (APP: amyloid precursor protein) an der Außenseite der Zellmembran proteolytisch abgespalten wird. Da das Vorläuferprotein APP auch von Thrombozyten synthetisiert wird, könnte das β-Amyloid in den Gefäßwänden aus dem Blut stammen. Ein weiteres histopathologisches Substrat der Alzheimer-Krankheit sind intraneuronale neurofibrilläre Aggregate (»tangles«), die aus Mikrotubuli-assoziierten τ-Proteinen bestehen und kein Amyloid darstellen.

Lokale Amyloidtypen: Die Proteinkomponente des Amyloids medullärer Schilddrüsenkarzinome entsteht aus Procalcitonin. Das Amyloid in Inselzelltumoren wird von einem nicht mit Insulin verwandten Polypeptid gebildet. Im Vorhofmyokard kommt ein seniles Amyloid vor, das sich vom atrialen natriuretischen Faktor (ANF) ableitet.

Klinik. Die klinischen Manifestationen der Amyloidose werden von den befallenen Organen und bei den sekundären Formen zusätzlich von der Grundkrankheit geprägt.

Niere: Hauptsymptom der renalen Amyloidose ist eine Proteinurie unterschiedlichen Schweregrades, die zum nephrotischen Syndrom führen kann. Sie ist oft von einer Mikrohämaturie begleitet. Im Verlauf kommt es stets zu einer fortschreitenden Niereninsuffizienz, aber nur selten zur renalen Hypertonie. Dialyse oder Nierentransplantation verbessern die Prognose.

Herz: Die kardiale Amyloidose äußert sich in einer restriktiven Kardiomyopathie mit Verdickung des Myokards, aber auch des Endokards und der Herzklappen sowie in vielfältigen Rhythmusstörungen. Das klinische Bild ähnelt dem der Pericarditis constrictiva. Herzinsuffizienz und Arrhythmien werden häufig zur Todesursache.

Leber und Milz: Beide Organe sind häufig vergrößert, ohne dass es zu stärkeren Leberfunktionsstörungen und zum Hypersplenismus kommt.

Gastrointestinaltrakt: Zu den Symptomen der gastrointestinalen Amyloidinfiltration gehören, Makroglossie, Motilitätsstörungen des Ösophagus, Magen- und Darmulzera, Blutungen aus allen Abschnitten, Malabsorption mit Diarrhöen und Obstruktionen.

Respirationstrakt: Amyloidablagerungen können sich auf Nebenhöhlen, Larynx, Trachea, Bronchien und interalveoläre Septen erstrecken. Bei Befall des unteren Respirationstraktes ist die Lungenfunktion erheblich beeinträchtigt.

Nervensystem: Bei den systemischen Amyloidosen kommt es nicht selten zu peripheren Polyneuropathien oder einem Karpaltunnelsyndrom. Die auf das Gehirn beschränkte Alzheimer-Krankheit ist durch progrediente Störungen der Merkfähigkeit und Orientierung, des Verhaltens und der Intelligenz bis hin zur präsenilen oder senilen Demenz gekennzeichnet. Die zerebrale Amyloidangiopathie kann zu spontanen Blutungen führen.

Endokrine Organe: Amyloidablagerungen kommen vor allem in der Schilddrüse, in den Nebennieren, in der Hypophyse und im Pankreas vor, führen aber selten zu Ausfallerscheinungen. Die Amyloidose der Nieren ist manchmal mit einer amyloidbedingten Insuffizienz der Nebennierenrinden assoziiert.

Haut: Bei AL-Amyloidose perorbitale und periorale Petechien oder pinkfarbene Läsionen. Daneben leicht erhabene Papeln oder Plaques in den axillären, inguinalen und perianalen Hautfalten.

Diagnostik. Auf eine primäre Amyloidose weist das Zusammentreffen von Makroglossie, Kardiomegalie, Malabsorption, Hepatomegalie, Proteinurie, Karpaltunnelsyndrom und peripherer Polyneuropathie hin. In geringer Konzentration sind dann auch M-Komponenten im Serum oder Urin zu finden. An eine sekundäre Amyloidose ist bei den bekannten Grundkrankheiten zu denken (▶ oben). Hier kann gezieltes Fahnden angezeigt sein. Die hereditären Formen manifestieren sich überwiegend als periphere Polyneuropathien und fallen durch ihr familiäres Vorkommen auf. Zur Sicherung der Diagnose bedarf es in jedem Fall des histologischen Amyloidnachweises durch Biopsie der Gingiva, der Rektumschleimhaut, des Myokards oder des subkutanen abdominalen Fettgewebes. Die Gewebeschnitte müssen mit Kongorot gefärbt und mit dem Polarisationsmikroskop betrachtet werden. Der Amyloidtyp lässt sich mit fluoreszierenden spezifischen Antiseren bestimmen.

Therapie. Bei primärer Amyloidose Melphalan plus Prednison, in nicht zu weit fortgeschrittenen Fällen Stammzellentransplantation. Bei familiärer Amyloidose Lebertransplantation. Bei den sekundären Amyloidosen müssen die primären infektiösen bzw. entzündlichen Prozesse nach Möglichkeit ausgeschaltet werden. Colchicin hemmt die Amyloidablagerung beim AA-Typ der Amyloidose und ist beim familiären Mittelmeerfieber prophylaktisch wirksam. Eine kausale Therapie für die Alzheimer-Krankheit gibt es nicht.

7.6 Erkrankungen des hämostatischen Systems

Erkrankungen des hämostatischen Systems

Kongenitale Thrombopenien
- Störungen der Thrombozytenproduktion
- Gesteigerter Thrombozytenabbau

Erworbene Thrombopenien
- Störungen der Thrombozytenproduktion
- Gesteigerter Thrombozytenabbau
- Thrombozyten-Pooling in der Milz

Thrombopathien
- Hereditäre Thrombozytendefekte
- Erworbene Thrombozytendefekte



Thrombozytosen

Hereditäre Koagulationsdefekte
- Hämophilie A (Faktor-VIII-Mangel)
- Hämophilie B (Faktor-IX-Mangel)
- Hereditärer Prothrombin-Mangel (Faktor-II-Mangel)
- Hereditärer Faktor-V-Mangel
- Hereditärer Faktor-VII-Mangel
- Hereditärer Faktor-X-Mangel
- Hereditärer Faktor-XI-Mangel
- Hereditärer Faktor-XII-Mangel
- Hereditäre Fibrinogendefekte
- Hereditärer Faktor-XIII-Mangel
- Hereditärer v.-Willebrand-Faktor-Mangel

Erworbene Koagulationsdefekte
- Gerinnungsstörungen durch Vitamin-K-Mangel
- Gerinnungsstörungen bei Leberkrankheiten
- Hemmkörperkoagulopathien

Hereditäre Thrombophilie
- Hereditärer Protein-C-Mangel
- Hereditärer Protein-S-Mangel
- Hereditäre Protein-C-Resistenz des Faktors V (Faktor-V-Leiden-Defekt)
- Hereditärer Antithrombin-III-Mangel
- Hereditärer Mangel an Heparin-Co-Faktor II
- Hereditäre Dysfibrinogenämie
- Hereditäre Fibrinolysedefekte

Erworbene Thrombophilien
- Klinische Thromboserisiken
- Antiphospholipid-Thrombose-Syndrome

Kombinierte Hämostasestörungen
- Disseminierte intravaskuläre Gerinnung (DIC)
- Primäre systemische Hyperfibrino(geno)lyse

Antikoagulanzientherapie

Heparine

Direkte Thrombininhibitoren

Orale Vitamin-K-Antagonisten (Cumarinderivate)

Inhibitoren der Thrombozytenfunktion

Thrombolysetherapie

Fibrinolytika
- Streptokinase
- Antistreptase
- Urokinase
- Alteplase

Vaskuläre hämorrhagische Diathesen

Mechanische Purpura

Allergische Purpura

Atrophische Purpura
- Senile Purpura
- Steroidpurpura
- Skorbut



Purpura bei Infektionskrankheiten

Hereditäre Purpuraformen

- Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (Osler-Rendu-Weber-Syndrom)
- Purpura bei hereditären Bindegewebeerkrankungen

Verschiedene Formen

- Purpura simplex
- Purpura durch autoerythrozytäre und DNA-Sensibilisierung
- Purpura bei Fettembolie

7.6.1 Normale Hämostase

Vaskuläre Phase

Initiale Blutstillung durch Arteriolenkonstriktion mit Kollaps der Kapillaren und Venolen. Hinzu kommen ein Tamponadeeffekt des ins Gewebe ausgetretenen Blutes und eine Zusammenziehung und Verklebung der Endothelzellen im Läsionsbereich. Zur anschließenden Thrombusbildung sondert das geschädigte Endothel v.-Willebrand-Faktor (vWF) und Thromboplastin ab.

Thrombozytenphase

Durch Adhäsion, Kontaktaktivierung und Aggregation der Plättchen entsteht als provisorischer Gefäßverschluss ein noch instabiler Plättchenpfropf.

Gerinnungsphase

Umfasst Thrombinfreisetzung, Fibrinbildung und Fibrinstabilisierung innerhalb des Thrombus, der durch die anschließende Retraktion undurchlässig wird und das Gefäß definitiv verschließt.

7.6.2 Allgemeine Diagnostik

Indikationen

Anlass zur Untersuchung der Hämostase geben zum einen spontane Blutungen, inadäquate Blutungen aus Gewebeläsionen und der präoperative Ausschluss einer abnormen Blutungsneigung. Zum anderen Thrombosen, Embolien, der Verdacht auf ein erhöhtes Thromboembolierisiko sowie prophylaktische und therapeutische Eingriffe in das System der Blutgerinnung und Fibrinolyse.

Anamnese

Die Familienvorgeschichte ist bei hereditären Hämostasestörungen häufig, aber nicht immer positiv. Genetische Defekte manifestieren sich überwiegend in den ersten Jahren nach der Geburt, leichtere Formen bisweilen erst im Erwachsenenalter. Das Vorliegen eines erblichen Blutungsleidens ist unwahrscheinlich, wenn die Blutstillung bei früheren Verletzungen, insbesondere nach Zahnextraktionen, normal verlief.

Verdächtig auf eine hämorrhagische Diathese sind alle spontanen und inadäquat starken posttraumatischen Blutungen.

Thrombosen ohne erkennbare Ursache können durch eine Hyperkoagulabilität bedingt sein. Diese verbirgt sich bei der disseminierten intravaskulären Gerinnung hinter einer hämorrhagischen Diathese.

Klinische Symptome

Blutungen: Einen ersten diagnostischen Hinweis gibt der Blutungstyp, der eine grobe Einteilung der hämorrhagischen Diathesen in 2 Gruppen erlaubt:

- **Vaskuläre und thrombozytäre Störungen:** Ihre typische Manifestation ist eine spontan auftretende Purpura der Haut und der Schleimhäute, d.h. ein Ausschlag aus feinsten, nicht wegdrückbaren punktförmigen Blutungen (Petechien) und eingestreuten kleinflächigen Blutaustritten (Ekchymosen). Oft kommt es dabei zu leichten bis mittelgradigen Schleimhautblutungen aus Nase, Bronchien, Gastrointestinal- oder Urogenitaltrakt. Die rein **vaskuläre Purpura** manifestiert sich überwiegend an den **Unterschenkeln,** die **thrombozytäre** auch am **Stamm** und an den **Armen.** Singuläre Ekchymosen sind ein harmloses vaskuläres Phänomen, das bei Frauen mittleren und höheren Alters häufig vorkommt. **Posttraumatische Blutungen** sind bei Thrombozytendefekten und beim v.-Willebrand-Syndrom verlängert sowie durch das Ausbleiben einer initialen Blutstillung gekennzeichnet.
- **Gerinnungsstörungen:** Anstelle von Petechien und Ekchymosen kommt es spontan oder nach leichten Traumen bevorzugt zu tiefen und ausgedehnten Hämatomen. Hämophile neigen zu Gelenkblutungen. Posttraumatisch folgen einer initialen Blutstillung (durch die intakte vaskuläre und thrombozytäre Phase) anhaltende Nachblutungen. Oberflächliche Hautverletzungen bluten kaum länger als normal. Nachblutungen können auch durch eine beschleunigte Fibrinolyse bedingt sein.

Thrombosen: Wenn Thromboembolien bei jungen Menschen oder ohne erkennbare Ursache auftreten, ist nach einem Defekt im System der gerinnungshemmenden Faktoren zu suchen. Bei der disseminierten intravaskulären Gerinnung, die meistens mit gesteigerter Fibrinolyse einhergeht, entsteht durch den Verbrauch der Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten eine schwere globale Hämostasestörung mit Purpura und großen subkutanen Hämatomen. Zusätzlich kommt es durch die generalisierte mikrovaskuläre Thrombose zur ischämischen Schädigung und Dysfunktion vieler Organe, an der Haut zu akraler Zyanose, blutigen Blasen und zur Gangrän.

Zur Venenthrombose siehe ▶ Kap. 1.6.4 und zur Lungenembolie ▶ Kap. 1.16.2.

Laboruntersuchungen

Vaskuläre und Thrombozytenphase

Blutungszeit: Blutungsdauer nach 4 mm tiefem Einschnitt in die Fingerbeere unter Abtupfen des Blutes alle 15 s (Methode nach Duke). **Normalwert 3–5 min.** Verlängert infolge verzögerter Bildung eines stabilen Plättchenpfropfes bei Thrombopenie, qualitativen Thrombozytendefekten, Hypofibrinogenämie und Mangel an v.-Willebrand-Faktor. Bei rein vaskulären Erkrankungen in der Regel normal.

Rumpel-Leede-Test: Messung der Kapillarresistenz durch Stauung des Armes mit der Blutdruckmanschette bei 40 mmHg für 5 min. Abnorm ist das Auftreten von Petechien in der Ellenbeuge, wo sie in einem Feld von 6 cm Durchmesser gezählt werden können. Positiv bei Thrombopenien und Thrombopathien, aber auch bei rein vaskulären Störungen, die nicht mit einer verlängerten Blutungszeit einhergehen.

Thrombozytenzählung: Normalwerte 140.000–440.000/mm^3 in automatischen Zählgeräten. Pseudothrombopenien durch Plättchenverklumpung (Paraproteine, Kälteagglutinine, EDTA), Pseudothrombozytosen durch Mikrosphärozyten und Fragmente leukämischer Zellen. Spontanblutungen sind gewöhnlich erst bei Plättchenzahlen unter 30.000/mm^3 zu erwarten.

Thrombozytenvolumen: Das mittlere Plättchenvolumen (MPV) beträgt 8,4 fl. Es nimmt bei erhöhtem Plättchenturnover zu, bei gestörter Plättchenproduktion ab. Bei erhöhtem MPV ist die Plättchenverteilungskurve (PDW) durch Vermehrung der Megathrombozyten verbreitert.

Thrombozytenaggregation: Das Aggregationsverhalten ermöglicht die Erkennung qualitativer Thrombozytendefekte. Im Aggregometer wird die Lichtdurchlässigkeit einer Plättchensuspension nach Zugabe einzelner Plättchenaktivatoren gemessen. Sie nimmt mit fortschreitender Aggregation der Plättchen zu. Getestet wird mit Aktivatoren wie Kollagen, ADP, Arachidonat und Adrenalin. In geringer Konzentration bewirken die Aktivatoren nur eine schwache reversible Aggregation (erste Welle). Erst wenn die Aktivatorkonzentration hoch genug ist, um die Plättchen zur Sekretion zu bringen, bilden sich nach der ersten Welle große irreversible Aggregate (zweite Welle). Kollagen wirkt nach einer Latenzphase nur über die Plättchensekretion aggregierend. Das Antibiotikum Ristocin führt zu einer Aggregation, bei der die Plättchen anstelle von Fibrinogen durch den v.-Willebrand-Faktor verklebt werden. Sie bleibt aus, falls ein Mangel an vWF oder ein Defekt des GPIb-Rezeptors der Plättchen vorliegt (▶ unten). Mit der Methode der Lumiaggregation können Aggregation und ATP-Freisetzung gleichzeitig gemessen werden. Letztere ist bei Störungen der Plättchensekretion vermindert.

Retraktion: Nach einstündiger Inkubation bei 37 °C sollte die Retraktion des im Reagenzglas geronnenen Blutes etwa 50% betragen. Verzögert bei Thrombopenie (<50.000/mm^3) und Thrombasthenien.

Gerinnungsphase

Gerinnungszeit nach Lee-White: Glasröhrchen mit 1 ml Venenblut im Wasserbad von 37 °C alle 30 s neigen, bis der Meniskus seine Form nicht mehr ändert. **Normalbereich 5–9 min.** Nur bei erheblichem Gerinnungsfaktormangel verlängert, nicht bei Thrombopenie, da wenig Plättchenfaktor zur Thrombinbildung genügt.

Partielle Thromboplastinzeit (PTT): Gerinnungszeit von Zitratplasma nach Zusatz von Phospholipidemulsion (als Plättchenersatz wirksam, keine Gewebethrombokinase) und Rekalzifizierung. Erfasst werden die Intrinsic-Aktivierung und die Endstrecke der Gerinnung. **Normalwerte bis 45 s**. Verlängert bei Verminderung der Faktoren des Intrinsic-Systems (Präkallikrein, HMV, Kininogen, XII, XI, IX, VIII), der Endstrecke (X, V, Prothrombin) und des Fibrinogens sowie bei spontanen Hemmkörpern der Blutgerinnung. Zeiten unter 25 s weisen auf eine Hyperkoagulabilität hin. Die Methode ist empfindlicher und genauer als die Bestimmung der Gerinnungszeit des nativen Venenblutes, die kaum noch angewendet wird.

Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT): Abweichend von der PTT wird das Zitratplasma vor Zugabe der Phospholipidemulsion mit Kaolin oder Celit versetzt, um die Kontaktaktivierung maximal zu stimulieren und damit zu standardisieren. Ein Mangel an Präkallikrein lässt sich mit dieser Variante der PTT nicht erfassen.

Üblicher Test zur Steuerung der Heparintherapie.

Thromboplastinzeit (Prothrombinzeit, Quick-Test [JNR]): Gerinnungszeit des Zitratplasmas nach Zusatz von Gewebefaktor (Gewebethromboplastin) und Rekalzifizierung. Global erfasst werden die Extrinsic-Aktivierung mit Faktor VII, die Faktoren der Endstreckenaktivierung (X, V, Prothrombin) und das Substrat Fibrinogen. **Normalwert 11–15 s,** abhängig von der Empfindlichkeit des Thromboplastins. Verlängert bei Mangel an einem der Faktoren und unter Antikoagulanzien.

Einphasenmethoden zur Faktorenbestimmung: Verfahren zur selektiven Bestimmung der Faktoren II, V und VII. Gemessen wird die Thromboplastinzeit eines Zitratplasmas, dem der gesuchte Faktor entzogen und das Testplasma zugesetzt wurde.

Thromboplastinbildungstest (TGT): Methode zur differenzierten Analyse der Intrinsic-Aktivierung. Anwendung bei verlängerter PTT zur Unterscheidung von Hämophilie A und B.

Thrombinzeit: Gerinnungszeit des Zitratplasmas nach Thrombinzusatz. Verlängert in Anwesenheit von Hemmkörpern des Thrombins (Fibrinogenspaltprodukte, Heparin) und bei Fibrinogenkonzentrationen <100 mg/dl.

Prothrombinfragment 1 und 2: Inaktiver Teil des Prothrombinmoleküls, der nach enzymatischer Abspaltung des Thrombins zurückbleibt. Konzentrationsanstieg im Plasma bei disseminierter intravaskulärer Gerinnung. Bestimmung mit einem Enzymimmunassay.

Fibrinopeptid A: Das bei der Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin durch Thrombin abgespaltene Peptid kann im Plasma mit einem Immunassay bestimmt werden und ist ein Indikator für intravaskuläre Gerinnung.

Fibrinogen: Gravimetrische Bestimmung nach Präzipitation als Fibrin oder durch Thrombinzeitmessung. **Normalwerte 150–350 mg/dl.**

Faktor-XIII-Test: Screening-Test: Man versetzt das Fibringerinnsel aus einer kleinen rekalzifizierten Zitratplasmaprobe mit 5-molarer Harnstofflösung. Darin löst es sich bei 37 °C über Nacht auf, wenn es durch den Faktor XIII nicht vernetzt worden ist. Zur genauen Faktor-XIII-Bestimmung gibt es neuerdings einen ELISA-Test.

Natürliche Gerinnungsinhibitoren

Protein C: Quantitative Bestimmung durch spezifische Immunpräzipitation. **Funktioneller Protein-C-Assay:** Nach Aktivierung des Protein C im Zitratplasma mit einem Schlangengift wird die Thromboplastinzeit gemessen. Deren Verlängerung ist der Aktivität des Protein C proportional, da Protein C die Faktoren V und VIII proteolytisch abbaut.

Protein S: Quantitative immunologische Bestimmung des freien, funktionell aktiven Protein S nach Ausfällung des Anteils, der an das C4b-bindende Protein gekoppelt ist. Zur immunologischen Bestimmung des gesamten Protein S wird das Plasma verdünnt, weil dann der Komplex mit dem C4b-bindenden Protein dissoziiert.

Antithrombin III: Ein Maß für das freie AT III ist die Thrombinmenge, die nach Zusatz zum Heparinplasma ungebunden bleibt. Die Konzentration des Thrombin-Antithrombin III-Komplexes kann immunologisch bestimmt werden. Erhöhte Werte des TAT-Komplexes weisen auf intravaskuläre Gerinnung hin.

Lupus-Antikoagulans: Autoantikörper, der die Ca-abhängige Bindung von Prothrombin und Faktor Xa an Phospholipide, also die Bildung der Prothrombinase hemmt. Screening: Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit. Nachweis der Hemmwirkung: Signifikante Verlängerung der PTT von Normalplasma nach Zusatz von Patientenplasma im Verhältnis 9:1. Patientenplasma mit Faktorenmangel würde die PTT des Mischplasmas kaum verlängern.

Fibrinolyse

Vollblutfibrinolyse: Die Lyse geronnenen Vollblutes dauert bei 37 °C normal länger als 24 Stunden, bei Hyperfibrinolyse durch erhöhten Gehalt an Plasminogenaktivatoren einige Minuten bis wenige Stunden.

Euglobulinlysezeit: Nach Ausfällung mit Essigsäure wird die Euglobulinfraktion des Zitratplasma wieder in Lösung gebracht und rekalzifiziert. Die Fibrinolyse verläuft dann beschleunigt (Normbereich 90 min bis 6 Std.), weil die Inhibitoren bei der Fällung weitgehend abgetrennt werden. Erhöhter Aktivatorgehalt des Plasmas verkürzt die Euglobulinlysezeit.

Fibrin-Fibrinogen-Spaltprodukte (FDP): Direkter Nachweis diverser Peptide durch Immunpräzipitation mit spezifischen Antiseren, z.B. in Form eines Latextests. Indirekter Nachweis mittels Bestimmung der Thrombinzeit, die von den hochmolekularen FDP verlängert wird. Bei Fibrinogenolyse ist die Fibrinogenkonzentration des Plasmas herabgesetzt.

7.6.3 Kongenitale Thrombopenien

Störungen der Thrombozytenproduktion

Konstitutionelle Anämie Typ Fanconi: Aplasie des Knochenmarks, assoziiert mit Mikrozephalus, Strabismus, Hyperpigmentation der Haut und weiteren Fehlbildungen. Manifestation der Knochenmarkinsuffizienz nach dem 5. Lebensjahr, mit thrombopenischen Blutungen beginnend. Multiple Chromosomenanomalien.

TAR-Syndrom (thrombopenia with absent radius): Kongenitale megakaryozytäre Hypoplasie mit Fehlen des Radius und weiteren Fehlbildungen (Herz, Nieren, Skelettsystem). Purpura und Ekchymosen schon bei der Geburt.

Wiskott-Aldrich-Syndrom: X-chromosomal-rezessives Erbleiden mit Thrombopenie, progredientem Ekzem und erhöhter Infektanfälligkeit, die auf einem Mangel an T-Lymphozyten beruht. Die Thrombozytopoese ist ineffektiv. Gebildet werden abnorm kleine Thrombozyten mit verkürzter Lebensdauer.

May-Hegglin-Anomalie: Autosomal-dominant erbliche Thrombopenie mit Riesenthrombozyten, deren Agglutination gestört ist. Thrombozyten und Leukozyten enthalten Döhle-Körperchen, die überwiegend aus RNA bestehen.

Gesteigerter Thrombozytenabbau

Fetale Erythroblastose: Schädigung der Thrombozyten durch Substanzen aus den durch Isoantikörpern der Mutter hämolysierten Erythrozyten.

Kasabach-Merrit-Syndrom: Thrombopenie durch intravaskuläre Gerinnung in einem angeborenem singulären Riesenkavernom der Haut. Auch ausgedehnte Hämangiome innerer Organe können durch Verbrauchskoagulopathie zur Thrombopenie führen.

7.6.4 Erwobene Thrombopenien

Störungen der Thrombozytenproduktion

Knochenmarkinfiltration: Thrombopenie durch Verdrängung der Megakaryozyten, kombiniert mit Anämie und Leukopenie. Vorkommen: Akute und chronische Leukämien, maligne Lymphome, Karzinommetastasen, Morbus Gaucher.

Aplastische Anämie: Aplasie oder Suppression der hämatopoetischen Stammzellen des Knochenmarks mit Anämie, Leukopenie und Thrombopenie.

Toxische Knochenmarkschädigung: Thrombopenie durch myelosuppressive Chemotherapeutika, und ionisierende Strahlen. Meistens von Anämie und Leukopenie begleitet.

Selektive toxische Schädigung der Thrombozytenvorstufen: Thrombopenie durch Thiazide, Diäthylstilboestrol, Interferon, Alkohol und Kokain.

Virusinfektionen: Thrombopenie durch Virusbefall der Megakaryozyten bei akuten Virusinfektionen (Röteln, Zytomegalie- und Epstein-Barr-Virusinfektionen) mit Remission nach Abklingen des Infektes.

Nutritive Defizite: Thrombopenie bei Mangel an Vitamin B_{12}, Folsäure und Eisen.

Therapie der gestörten Thrombozytopoese. Thrombozytentransfusionen bei thrombopenischen Blutungen, prophylaktisch bei Absinken der Thrombozytenzahl unter 5000/mm^3. Vorschaltung eines Leukozytenfilters gegen Alloimmunisierung. Kontrolle des Effektes durch Thrombozytenzählung nach einer Stunde. Ausgleich von Vitamin- und Eisendefiziten. Das Hormon Thrombopoetin ist noch nicht im Handel.

Gesteigerter Thrombozytenabbau

Akute idiopathische thrombopenische Purpura

Erkrankung des Kindealters, die gewöhnlich nach einem Virusinfekt der oberen Luftwege auftritt. Induziert wahrscheinlich durch Immunkomplexe mit Virusantigenen, die von Fc-Rezeptoren der Plättchen gebunden werden, oder durch Kreuzreaktion von Virusantikörpern mit der Plättchenmembran. Abrupter Abfall der Thrombozytenzahl auf <20.000/mm^3, trotzdem relativ geringe Blutungsneigung.

In den meisten Fällen nicht therapiebedürftig, da es innerhalb von 1–2 Monaten zur Spontanheilung kommt.

Chronische idiopathische thrombopenische Purpura (Morbus Werlhof)

Autoimmunthrombopenie, die sich ohne vorausgehende Infekte aus ungeklärter Ursache entwickelt und von der akuten Form als selbstständige Krankheit abzugrenzen ist.

Pathogenese. Gegen die Plättchen werden Autoantikörper gebildet, die zum Teil mit funktionellen Glykoproteinen der Plättchenmembran (IIb und IIIa) reagieren und sich zu den unspezifisch gebundenen Immunglobulinen addieren, die in geringen Mengen auch an normalen Plättchen haften. In vielen Fällen sind zugleich die membrangebundenen Derivate der Komplementfaktoren C3 und C4 vermehrt. Die Antikörper verkürzen die Lebensdauer autologer und transfundierter Plättchen und können Empfänger von Patientenplasma thrombopenisch machen. Den beschleunigten Abbau der antikörperbesetzten Plättchen vollziehen die Makrophagen der Milz. Nach Entfernung der Milz normalisiert sich die Thrombozytenlebensdauer, obwohl die Antikörperbildung weitergeht. Zur Elimination der Thrombozyten scheinen bei manchen Patienten auch Immunreaktionen durch zytotoxische T-Zellen und NK-Zellen beizutragen.

Klinik. Es erkranken überwiegend Erwachsene zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr, Frauen dreimal häufiger als Männer. Die Symptome beginnen oft schleichend und stets ohne vorausgehende Infekte. Sie variieren von einzelnen Petechien und kleinen Hautblutungen bis zu Blutblasen in der Mundschleimhaut, Menorrhagien und rezidivierendem Nasenbluten. Lebensbedrohliche gastrointestinale und zerebrale Blutungen kommen nur selten vor. Bei wechselnder Ausprägung der klinischen Manifestationen persistiert die Thrombopenie über Jahre.

Diagnostik.
Laborbefunde: Thrombozytenzahlen 10.000–30.000/mm^3. Rotes und weißes Blutbild normal. Verlängerte Blutungszeit. Retraktion herabgesetzt. Quick-Test und PTT normal. Megakaryozyten im Knochenmark normal oder kompensatorisch vermehrt. Autoantikörpernachweis mit Spezialmethoden.

Therapie. Bei manifester hämorrhagischer Diathese Initialbehandlung mit Prednison: von 1 mg/kg tgl. auf eine möglichst niedrige Erhaltungsdosis zurückgehend. Effekte: Blutstillung durch Kapillarabdichtung, Thrombozytenanstieg durch Steigerung der Thrombozytopoese, Hemmung der Antikörperbildung und der Phagozytoseaktivität der Makrophagen. In refraktären Fällen Splenektomie.

Zur akuten Intervention ist intravenös injiziertes Gammaglobulin geeignet. Es blockiert die FC-Rezeptoren der Makrophagen und hemmt dadurch die Thrombozytenphagozytose.

In manchen Fällen hat sich eine Langzeittherapie mit anabolen Steroiden (Danazol) bewährt. Als letztes Mittel kommt die Immunsuppression mit Cyclosporin A, Azathioprin oder Cyclophosphamid in Betracht.

Sekundäre Autoimmunthrombopenien

Kommen bei etwa 20% aller Patienten mit systemischen Lupus erythematodes (SLE) vor. Andererseits geht eine idiopathische thrombopenische Purpura nicht selten in einen SLE über. Autoimmunthrombopenien werden außerdem bei anderen Autoimmunkrankheiten, chronischer lymphatischer Leukämie, Lymphomen und vereinzelt bei soliden Tumoren beobachtet.

Drogeninduzierte Immunthrombopenien

Mehr als 50 Pharmaka unterschiedlicher Klassen können eine Plättchenzerstörung bewirken, die meistens, aber nicht immer immunologisch bedingt ist. Gemessen am Umfang des Medikamentenkonsums handelt es sich um eine seltene Komplikation. Am bekanntesten sind Immunthrombopenien durch Chinidin, Chinin und Gold.

Zur bedrohlichen Heparin-induzierten Thrombopenie Typ II siehe ▶ Kap. 7.6.12.

Pathogenese. Die meisten Drogen haben Haptencharakter. Sie werden erst durch die Bindung an Plasma- oder Plättchenproteine zu Antigenen. Die induzierten Antikörper reagieren dann mit dem Hapten an der Plättchenoberfläche, oder es entstehen lösliche Hapten-Antikörper-Komplexe, die von den Fc-Rezeptoren der Plättchen gebunden werden und über eine Komplementaktivierung zur Plättchenzerstörung führen. Gold und Methyldopa scheinen eine Autoantikörperbildung anzuregen und an der Antigen-Antikörper-Reaktion selbst nicht beteiligt zu sein. Heparin-Antikörper-Komplexe können die Plättchen aktivieren, zur Agglutination bringen und auf diese Weise eine disseminierte intravaskuläre Gerinnung auslösen.

Klinik. Das Zeitintervall zwischen Drogeneinnahme und Thrombopenie beträgt beim ersten Mal 7–12 Tage, im sensibilisierten Zustand weniger als 12 Stunden. Purpura und Blutungen setzen meistens abrupt und ziemlich heftig ein, oft von Fieber, Lethargie und Pruritus begleitet. Die Thrombozytenzahl fällt auf Werte unter 20.000/mm^3 ab, die Blutungszeit ist verlängert, die Gerinnung normal.

Therapie. Absetzen der in Frage kommenden – am besten zunächst aller – Medikamente. Bei starker Blutungsneigung Prednison. Meistens steigt die Thrombozytenzahl nach einer Woche wieder an. Durch Gold verursachte Thrombopenien sind weniger hochgradig, können aber lange bestehen bleiben. Das auslösende Agens sollte wegen Rezidivgefahr lebenslang gemieden werden.

Thrombopenie bei AIDS

kommt bei asymptomatischen Carriern und in jedem Stadium der symptomatischen HIV-Infektion vor. Der **Schweregrad variiert** zwischen leicht und sehr schwer. Zerstört werden die Thrombozyten durch die Bindung diverser zirkulierender Immunkomplexe. Im hyperzellulären Knochenmark ist die Zahl der Megakaryozyten normal oder kompensatorisch erhöht.

Therapie. Prednison ist meistens genügend wirksam und wird ebenso gut toleriert, wie in refraktären Fällen die Splenektomie.

Thrombopenie durch disseminierte intravaskuläre Gerinnung (DIC)

Die DIC ist ein thrombohämorrhagisches Syndrom unterschiedlicher Ursache. Dabei werden die Thrombozyten durch die Bildung plättchenreicher Mikrothromben verbraucht. Die Thrombozytenzahl sinkt unter 100.000/mm^3, in schweren Fällen unter 45.000/mm^3. Zur hämorrhagischen Diathese kommt es hauptsächlich durch Fibrinogenspaltprodukte, die antikoagulatorisch wirken und die Thrombozytenfunktion hemmen. Sie entstehen infolge der sekundären Aktivierung des fibrinolytischen Systems (▶ Kap. 7.6.11).

Thrombotische-thrombozytopenische Purpura (Moschcowitz-Syndrom)

Seltene, hauptsächlich Frauen im Alter von 20–40 Jahren befallende Krankheit ungeklärter Ursache. Manchmal mit Kollagenosen und rheumatoider Arthritis, Lymphomen, malignen Tumoren und Infektionen (Mykoplasmen, Viren, HIV) assoziiert.

Pathogenese. Aggregation der Plättchen zu hyalinen Thromben in den Arteriolen und Kapillaren vieler Organe, die dadurch ischämisch geschädigt werden. Für die Plättchenaggregation ist anscheinend ein abnorm hochpolymerer v.-Willebrand-Faktor verantwortlich, doch weiß man nicht, wie dieser entsteht. Da die Thrombozyten auf unter 20.000/mm^3 abfallen, kommt es zur hämorrhagischen Diathese. Im Gegensatz zur DIC bleibt eine systemische Aktivierung des Gerinnungssystems aus. Folglich entwickelt sich auch keine nennenswerte Gerinnungsstörung. Die Fragmentierung der Erythrozyten in den thrombosierten kleinen Gefäßen führt wie bei der DIC zur intravaskulären Hämolyse.

Klinik. Charakteristisch ist der akute Krankheitsbeginn mit Fieber, hämolytischer Anämie (LDH und indirektes Bilirubin erhöht, Coombs-Test negativ), thrombopenischer Purpura, neurologischen Ausfallerscheinungen und Niereninsuffizienz (Harnstoff- und Kreatininanstieg im Serum, Hämaturie). Andere ischämische Organläsionen, darunter Herzinfarkte, können hinzukommen. Prothrombinzeit und partielle Thromboplastinzeit sind normal oder leicht verlängert, D-Dimere oft in etwas erhöhter Konzentration nachzuweisen.

Therapie. Die früher fast immer infauste Prognose konnte durch Plasmaaustauschtransfusionen entscheidend verbessert werden. Offenbar lässt sich der plättchenaggregierende Faktor mit dieser Methode eliminieren. Plasmainfusionen, die ihn nur verdünnen, sind weniger effektiv, als Sofortmaßnahme aber hilfreich. Bei schnellem Einsatz der Austauschbehandlung, die im Falle stärkerer Blutungen mit Prednison zu kombinieren ist, überleben bis zu 85% der Patienten. Plättchentransfusionen sind streng kontraindiziert, weil sie die Thrombenbildung verstärken. In einem Fall hörten die Rezidive der Erkrankung nach Behandlung mit Methotrexat auf.

Thrombozyten-Pooling in der Milz

Die normale Milz speichert etwa ein Drittel der Thrombozyten und gibt sie kontinuierlich an das zirkulierende Blut ab. Stress und Adrenalin verkleinern den lienalen Thrombozytenpool. Er

nimmt bei Vergrößerung der Milz zu und kann im Extremfall 90% der Thrombozytenmasse zurückhalten. Am häufigsten wird ein verstärktes Thrombozyten-Pooling bei der kongestiven Splenomegalie beobachtet. Durch die Sequestration der Thrombozyten in der Milz wird ihre Lebensdauer aber nicht verkürzt. Da die Thrombozytenzahl nicht unter 50.000/mm^3 sinkt, entsteht auch keine hämorrhagische Diathese.

7.6.5 Thrombopathien

Hereditäre Thrombozytendefekte

Adhäsionsdefekt (Bernard-Soulier-Syndrom)

Seltene autosomal übertragene Erbkrankheit. An der Plättchenmembran fehlt das für die Bindung des vWF notwendige Glykoprotein Ib. Folglich ist die Plättchenadhäsion erheblich gestört. Heterozygote bilden GP Ib in reduzierter Menge und bleiben gewöhnlich asymptomatisch.

7

Klinik. Moderate bis schwere Blutungsneigung vom Purpuratyp, einschließlich Nasenbluten und Menorrhagien.

Diagnostik. Riesenthrombozyten, leichte Thrombopenie, verlängerte Blutungszeit, keine Aggregation mit Ristocetin bei normaler Aggregation durch ADP und Kollagen. Ausschluss eines v.-Willebrand-Syndroms durch die Ristocetin-Aggregation normaler Plättchen im Patientenplasma.

Therapie. Bei stärkeren Blutungen Plättchentransfusionen. Prednison und Splenektomie sind ineffektiv.

Defekt der primären Aggregation (Thrombasthenie Glanzmann)

Extrem seltene, autosomal-rezessive Erkrankung. In den betroffenen Sippen ist häufig Blutsverwandtschaft anzutreffen. Die Thrombozyten sind adhäsionsfähig, können aber kein Fibrinogen binden und nicht aggregieren, weil ihnen ein funktionstüchtiger Glykoproteinkomplex IIb/IIIa fehlt. Der Proteindefekt kann qualitativ oder quantitativ sein.

Klinik. Lebenslange Blutungsneigung von Geburt an: Ekchymosen, Epistaxis, Zahnfleischblutungen, starke Blutungen bei Verletzungen und Operationen. Der Schweregrad ist variabel und nimmt mit dem Alter ab.

Diagnostik. Plättchenzahl und Morphologie normal. Blutungszeit verlängert, keine Aggregation mit ADP, Adrenalin, Kollagen und Thrombin, aber normale Aggregation mit Ristocetin. Prothrombinzeit und PTT normal, Retraktion herabgesetzt.

Therapie. Transfusion normaler Plättchen. Langfristig droht Therapieresistenz durch Alloimmunisierung.

Defekte der sekundären Aggregation

Die Plättchenmembran ist intakt, so dass Adhäsion und primäre Aggregation normal ablaufen. Die aktivierten Plättchen sezernieren jedoch zu wenig Inhaltsstoffe, deren Funktion darin besteht, durch Verstärkung der Plättchenaktivierung die sekundäre Aggregationsphase zu induzieren, in der die Aggregate größer und irreversibel werden. Ursache der ungenügenden Plättchensekretion kann ein Granulamangel oder eine Störung des Sekretionsmechanismus sein. Die defekten Plättchen zeigen im Aggregometer nach Stimulation mit ADP und Adrenalin keine zweite Aggregationswelle und werden durch Kollagen nur schwach aggregiert. Dagegen ist die Ristocetin-Aggregation normal. Als klinische Manifestation resultiert eine leichte bis mittelschwere hämorrhagische Diathese.

Therapie. Eine ausreichende hämostyptische Wirkung hat das Vasopressinderivat Desmopressin (DDAUP). Mit Plättchentransfusionen lässt sich in jedem Fall eine Blutstillung erzielen.

Thrombogene Plättchendefekte

Sie steigern die Plättchenaktivität und sind mit einer erhöhten Inzidenz arterieller und venöser Thrombosen assoziiert.

Wein-Penzig-Defekt: Hyperkoagulabilität durch gesteigerte Thromboxansynthese in den Plättchen. Primär gestört ist der Abbau der Arachidonsäure auf dem Lipoxygenaseweg. Infolgedessen wird mehr Arachidonsäure auf den Cyclooxygenaseweg gelenkt und in Thromboxan A_2 umgesetzt.

Syndrom der klebrigen Plättchen (sticky platelet syndrome): Durch einen autosomal dominant erblichen Thrombozytendefekt wird die Membran so verändert, dass bereits ADP-Konzentrationen, die gegenüber normalen Plättchen unterschwellig sind, aggregierend wirken.

Erworbene Thrombozytendefekte

Dysfunktion bei verschiedenen Krankheitsbildern

Urämie: Durch den Konzentrationsanstieg verschiedener harnpflichtiger Substanzen (Guanidinosuccinat, Hydroxyphenolsäuren u.a.) werden multiple Plättchenfunktionen gestört. Adhäsion, Aggregation und die Aktivität des prokoagulatorischen Plättchenfaktors 3 sind herabgesetzt. Daraus folgt eine Verlängerung der Blutungszeit und eine ausprägte Tendenz zu Spontanblutungen, vor allem der Schleimhäute. Häufige Dialysen reduzieren die Dysfunktion. Blutstillend wirkt auch Desmopressin.

Paraproteinämien: Monoklonale Immunglobuline aller Isotypen können durch Bindung an die Plättchenmembran Störungen der Adhäsion und Aggregation hervorrufen, die eine Blutungsneigung zur Folge haben. Die Blutungszeit ist nicht immer verlängert, ein abnormes Aggregationsmuster jedoch stets nachweisbar.

Stammzellenerkrankungen des hämatopoetischen Systems: Da die Thrombozyten aus einem Klon abnormer Megaka-

ryozyten hervorgehen, weisen sie nicht selten strukturelle und biochemische Anomalien auf, die ihre Funktionen beeinträchtigen und eine Blutungsneigung bewirken. Am häufigsten gelingt der Nachweis einer gestörten Aggregation mit Adrenalin. Auch mit Kollagen und ADP aggregieren die Plättchen in vielen Fällen schlechter. Zugleich ist die ATP-Sekretion der Plättchen nach Einwirkung der genannten Aktivatoren herabgesetzt.

Hyperfibrinolyse: Die hochmolekularen Fibrinogenspaltprodukte D und E haben eine starke Affinität zur Plättchenmembran und hemmen die Aggregation, die auch durch den Abfall der Fibrinogenkonzentration beeinträchtigt wird.

Lebererkrankungen: Nicht selten sind Störungen der sekundären Aggregation, die auf Veränderungen des Plättchenmetabolismus beruhen. Bei chronischen Leberkrankheiten ist auch mit aggregationshemmenden Fibrinogenspaltprodukten zu rechnen, da es oft zur Aktivierung des fibrinolytischen Systems kommt. Blutungen durch toxisch bedingte Plättchenfunktionsstörungen sieht man bei chronischen Alkoholikern, auch wenn sie noch normale Plättchenzahlen und keine signifikante Lebererkrankung haben. Als Zeichen ihrer Dysfunktion weisen die Plättchen abnorme Aggregationsmuster auf.

Dysfunktion durch Medikamente

Acetylsalicylsäure: Azetyliert die Cyclooxygenase und inaktiviert das für die Thromboxansynthese in den Plättchen notwendige Enzym dadurch irreversibel. Mit dem Ausfall des Aktivators Thromboxan A_2 nimmt die Aggregationsfähigkeit der Plättchen deutlich ab. Gleichzeitig führt die Inaktivierung der Cyclooxygenase in den Endothelzellen zur verminderten Bildung des Thromboxanantagonisten Prostacyclin. Das geschieht aber nur vorübergehend, da die Endothelzellen im Gegensatz zu den Thrombozyten imstande sind, das Enzym neu zu synthetisieren.

Nichtsteroidale Antiphlogistika: Substanzen wie Indomethacin, Ibuprofen, Naproxen, Phenylbutazon und Sulfinpyrazon inaktivieren die Cyclooxygenase der Plättchen ebenfalls, aber nur reversibel. Die Dauer der Aggregationshemmung beträgt daher weniger als 24 Stunden. Nur Piroxicam hat wegen seiner langen Halbwertzeit eine mehrtägige Wirkung.

Clopidogrel und Ticlopidin: Verlängern die Blutungszeit und hemmen die Plättchenaggregation durch die meisten Agonisten. Sie greifen nicht in den Prostaglandinstoffwechsel ein, sondern scheinen in erster Linie mit der Fibrinogenbindung an den GP IIb/IIIa-Komplex zu interferieren, die zur Aggregation notwendig ist.

Phosphodiesterasehemmer: Schwache Inhibitoren der Plättchenfunktion. Sie erhöhen die intrazelluläre cAMP-Konzentration und vermindern dadurch die Effekte der Plättchenaktivatoren.

Heparin: Hemmt die Plättchenaggregation durch die Neutralisierung von Thrombin, das ein starker Plättchenaktivator ist. Wahrscheinlich kommen weitere noch ungeklärte Effekte hinzu. Die Blutungen nach Heparingaben sind hauptsächlich durch die gerinnungshemmende Wirkung der Substanz bedingt.

Antibiotika: Hochdosierte Penicilline mit β-Laktamring verlängern die Blutungszeit, indem sie die Adhäsion und Aggregation der Plättchen hemmen. Sie scheinen die Reaktion der Plättchenmembran mit Aktivatoren und dem vWF zu behindern.

7.6.6 Thrombozytosen

Siehe ► Kap. 7.4.3.

7.6.7 Hereditäre Koagulationsdefekte

Hämophilie A (Faktor-VIII-Mangel)

Vorkommen und Häufigkeit. Die Inzidenz der Hämophilie A beträgt weltweit und bei allen Rassen annähernd 20 Fälle auf 100.000 männliche Geburten. Das die seit dem Altertum bekannte Krankheit trotz der verminderten Fortpflanzungschancen der Bluter so häufig geblieben ist, führt man auf die relativ hohe spontane Mutationsrate des Faktor-VIII-Gens zurück. Von den Hämophilie-A-Patienten haben ungefähr 50% die schwere, 30% die mittelschwere und 20% die leichte Form der Krankheit.

Ätiologie und Pathogenese. Die klassische Bluterkrankheit hat einen X-chromosomal-rezessiven Erbgang und beruht auf einem Mangel an Faktor VIII. Nur Männer erkranken. Alle Söhne eines Bluters sind gesund, alle Töchter Konduktorinnen. Von den Söhnen einer Konduktorin sind die Hälfte Bluter, von den Töchtern die Hälfte Konduktorinnen. Den sporadischen Fällen von Hämophilie A, deren Anteil rund 30% beträgt, liegen Neumutationen des X-Chromosom zugrunde, die in der mütterlichen Linie stattgefunden haben, in den Keimzellen des gesunden Großvaters oder der weiblichen Vorfahren. Das annähernd 190.000 Basenpaare umfassende Faktor VIII-Gen weist bei der Hämophilie A eine große Zahl unterschiedlicher Mutationen auf. Innerhalb jeder Sippe sind die Gendefekte jedoch identisch. Gefunden wurden Punktmutationen mit Austausch je eines Basenpaares, Deletionen mehr oder weniger großer Genabschnitte, Inversionen und vereinzelt sogar Doppelmutationen. Auch das komplette Fehlen des Gens kommt vor. Bei jeder Blutersippe scheint die Mutation des Faktor-VIII-Gens eine andere zu sein. Ihrer Strukturanomalie entsprechend exprimieren die defekten Faktor-VIII-Gene abnormes oder überhaupt kein Faktor-VIII-Protein. Die veränderten Faktor-VIII-Moleküle reagieren meistens noch mit Antikörpern gegen den normalen Faktor VIII, sind aber in variablem Grad funktionsgemindert oder ganz funktionslos. Der klinische Schweregrad der Hämophilie A richtet sich nach der verbliebenen Faktor-VIII-Aktivität. Man unterscheidet eine schwere (ohne Faktor-VIII-Aktivität), mittelschwere (1–4% der

normalen Faktor-VIII-Aktivität) und leichte (5–25% der normalen Faktor-VIII-Aktivität) Form der Hämophilie A. Der Faktor VIII ist ein nichtenzymatisches Spurenprotein, das in aktivierter Form die Aktivierung des Faktor X durch den Faktor IXa 10.000fach beschleunigt und damit im Gerinnungsablauf eine zentrale Funktion ausübt. Die Blutungsneigung beim Faktor-VIII-Mangel basiert auf einer Störung der gerinnungsabhängigen sekundären Hämostase. Die primäre Hämostase durch Vasokonstriktion und Plättchenaggregation ist nicht beeinträchtigt.

Klinik. Bei der schweren Hämophilie A beginnen die Blutungen zwischen dem 1. und 6. Lebensjahr, manchmal auch schon früher (Blutungen aus der Nabelwunde, bei Zirkumzision, Zahndurchbruch, ersten Gehversuchen und Traumen). Die charakteristischen Manifestationen sind Gelenk- und Muskelblutungen, Blutergüsse und stark verlängerte Blutungen nach chirurgischen Eingriffen und Verletzungen, nicht aber aus kleinen Stichwunden und Abschürfungen. Zum Hämarthros kommt es bevorzugt in den Knie-, Ellbogen-, Knöchel-, Schulter- und Hüftgelenken. Akute Blutungen führen zu schmerzhafter Gelenkschwellung und dehnen sich auch in die periartikulären Strukturen aus. Zurückbleibende Blutreste induzieren eine Synovitis, die erneute Einblutungen begünstigt und unter Proliferation der Synovialis chronisch wird, den Gelenkknorpel zerstört und als Endzustand eine fibröse oder knöcherne Ankylose entstehen lässt. Aus subperiostalen und subfaszialen Blutergüssen gehen manchmal größere Zysten hervor, die als Pseudotumoren imponieren. Von Hämatomen sind vorwiegend Waden, Oberschenkel, Gesäß und Unterarme betroffen. Retroperitoneale Hämatome können über das Zwerchfell bis in die Halsregion vordringen, pharyngeale Hämatome die Atemwege einengen. Intrakraniale Blutungen (epidural, subdural oder intrazerebral), die auch nach leichten oder unbemerkten Traumen auftreten, sind eine häufige Todesursache. Zu den selteneren Blutungsquellen gehören Mund- und Nasenschleimhaut, Magen-Darm-Trakt, Nieren und Harnwege. Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A haben weniger häufig spontane Blutungen in Muskeln und Gelenke und meistens keine schwere Arthropathie, sind aber durch posttraumatische Blutungen gefährdet.

Bei der leichten Hämophilie A bleiben Spontanblutungen fast ganz aus. Die Blutungsneigung manifestiert sich erst anlässlich chirurgischer Eingriffe oder Verletzungen.

Diagnostik. Eine Hämophilie A kann bei allen männlichen Individuen mit unklarer Blutungsneigung vorliegen, auch wenn diese nicht sehr ausgeprägt ist. Als Screeningtest führt die Bestimmung der PTT oder aPTT weiter, die bei der Hämophilie A stets verlängert sind. Standard-Blutungszeit und Prothrombinzeit fallen dagegen normal aus. Zur Sicherung der Diagnose, insbesondere zur Abgrenzung von der Hämophilie B, die im Erbgang und klinischen Bild der Hämophilie A gleicht, ist der direkte Nachweis eines Faktor-VIII-Mangels erforderlich. Das kann mit einem spezifischen Faktor-VIII-Assay oder mit dem Thromboplastinbildungstest geschehen. Antikörper gegen den Faktor VIII lassen sich durch ihre gerinnungshemmende Wirkung auf Normalplasma erfassen. Sekundärer Faktor-VIII-Mangel kommt bei einigen Typen des v.-Willebrand-Syndroms vor, weil in diesen Fällen kein funktionstüchtiger vWF als Transportprotein für den Faktor VIII vorhanden ist (▶ Kap. 7.1.7). Hier hilft differenzialdiagnostisch die gezielte Bestimmung des vWF weiter, dessen Aktivität bei der Hämophilie A im Normbereich liegt.

Therapie.

Faktor-VIII-Substitution: Gebräuchlich sind Faktor-VIII-reiche Kryopräzipitate und chromatographisch gereinigter Faktor VIII aus virusinaktiviertem gepooltem Normalplasma. Neuerdings steht auch gentechnologisch gewonnener rekombinanter Faktor VIII zur Verfügung. Die Dosierung erfolgt nach Einheiten.

> **Als internationale Einheit wurde die in 1 Milliliter eines normalen Referenzplasmas enthaltene Faktor-VIII-Aktivität definiert.**

Die Infusion von 1 IE/kg Körpergewicht erhöht den Faktor-VIII-Spiegel des Plasmas um 0,02 IE/ml. Er muss bei leichten Blutungen auf 0,3 IE/ml, bei schweren Blutungen in Muskeln oder Gelenken auf 0,5 IE/ml und bei lebensbedrohlichen Blutungen sowie vor chirurgischen Eingriffen auf die normale Höhe von 1 IE/ml gebracht werden. Da die Halbwertszeit des Faktors VIII im Plasma nur 8 Stunden beträgt, sind während der meistens mehrtägigen Behandlungsdauer wiederholte Einzelinfusionen oder eine kontinuierliche Infusion erforderlich. Erprobt wurde auch die prophylaktische Substitutionstherapie. In einer schwedischen Studie begann man vor dem 2. Lebensjahr, wöchentlich 3 Infusionen zu geben, die den Faktor-VIII-Spiegel oberhalb 0,01–0,02 IE/ml hielten. Das Ergebnis war, dass die Blutungsepisoden bei den Patienten fast ganz aufhörten und die Gelenke 8 Jahre später keine Schäden aufwiesen. Ähnlich gute Resultate sind allerdings auch mit einer richtig dosierten Sofortbehandlung der Blutungen zu erzielen, die geschulte Patienten oder Angehörige selbst einleiten können. Das Risiko einer AIDS- oder Hepatitis-Übertragung durch Faktor-VIII-Präparate aus menschlichem Plasma besteht praktisch kaum noch. Geblieben ist die biologische Komplikation der Antikörperbildung gegen den Faktor VIII, der jedoch nur bei etwa 10% der Patienten als Fremdprotein eine Immunreaktion induziert. Hohe Antikörperkonzentrationen machen die Substitutionsbehandlung auch bei Steigerung der Dosis unwirksam, weil sie den zugeführten Faktor VIII komplett neutralisieren. In diesen Fällen empfiehlt sich ein Desensibilisierungsversuch. Als Alternativen kommen ein Faktor VIII vom Schwein, Prothrombinkomplexpräparate, der Faktor VIIa und eine Plasmapherese in Betracht.

Desmopressin (DDAVP): Das Vasopressinderivat steigert die Plasmakonzentration des Faktors VIII und des vWF auf das Zwei- bis Vierfache, ein Effekt, der wahrscheinlich durch Entspeicherung zustande kommt. Zur Blutstillung eignet sich DDAVP aber nur

in leichten Fällen von Hämophilie A. Voraussetzung für eine Wirksamkeit ist, dass die Faktor-VIII-Aktivität im Plasma der Patienten mindestens 0,07 IE/ml beträgt. Appliziert wird pro Tag nur eine Infusion mit 0,3 µg/kg Körpergewicht.

Lokale Maßnahmen: Schmerzmittel und Ruhigstellung, evtl. Kühlung bei akuter Gelenkblutung. Gelenkpunktionen sind meistens entbehrlich, da die Resorption unter der Faktor-VIII-Substitution spontan erfolgt. Auch Muskelhämatome bilden sich in Ruhelage bald zurück. Hämophile Zysten neigen zur Progredienz und zerstören angrenzendes Gewebe. Sie sollten deshalb frühzeitig chirurgisch entfernt werden. Intrakraniale Blutungen erfordern einen schnellen Nachweis durch das CT und sofortige maximale Faktor-VIII-Substitution.

Sozialmedizinische Maßnahmen: Zur Bewältigung der psychologischen, erzieherischen, sozialen und beruflichen Probleme, die aus der Krankheit erwachsen, bedürfen die Patienten und ihre Angehörigen einer langfristigen Betreuung und Hilfe. In die Fürsorge sollten nach Möglichkeit Hämophiliezentren und Selbsthilfegruppen eingeschaltet werden.

Prognose. Seit Einführung der Substitutionsbehandlung haben sich Lebensqualität und Lebenserwartung der Bluter fortlaufend verbessert, ehe sie durch die AIDS-Infektion drastisch zurückgingen, von der die Mehrzahl der Kranken zwischen 1979 und 1985 durch kontaminierte Faktor-VIII-Präparate betroffen wurde. Heute können nicht infizierte Bluter bei richtig durchgeführter Substitutionstherapie ein relativ wenig beeinträchtigtes Leben führen, voll berufstätig sein und ein Alter von annähernd 60 Jahren erreichen.

Genetische Beratung und pränatale Diagnostik. Mit modernen Methoden der DNA-Analyse gelingt es jetzt fast immer, unter den weiblichen Mitgliedern einer Blutersippe Karrier und Nichtkarrier eindeutig zu identifizieren. Darüber hinaus kann mittels Amniozentese und DNA-Analyse der fetalen Zellen schon zwischen der 8. und 10. Schwangerschaftswoche festgestellt werden, ob der Fetus hämophil ist. Ihre persönlichen Konsequenzen aus dem Befund haben die Frauen selbst zu ziehen. Es sollte ihnen aber durch eine gründliche Aufklärung über alle Aspekte der Bluterkrankheit Entscheidungshilfe geleistet werden.

Hämophilie B (Faktor IX-Mangel)

Vorkommen und Häufigkeit. Mit einem Fall auf 25.000–30.000 männliche Lebendgeburten kommt die Hämophilie B viel seltener vor als die Hämophilie A. Etwa ein Drittel der Fälle tritt sporadisch auf, beruht also auf Neumutationen des Faktor IX-Gens.

Ätiologie und Pathogenese. Bei dieser Form der Hämophilie besteht ein Mangel an Faktor IX. Der Vererbungsmodus ist wie bei der Hämophilie A X-chromosomal-rezessiv. Auf dem X-Chromosom liegt das Faktor-IX-Gen proximal von dem des Faktor VIII. Es hat 34.000 Basenpaare und ist bei der Hämophilie B äußerst heterogen mutiert, innerhalb jeder Blutersippe jedoch an einheitlicher Stelle. Bis jetzt sind mehr als 300 verschiedene Mutationen des Faktor-IX-Gens bekannt. Entsprechend groß ist die Vielfalt der exprimierten abnormen Faktor-IX-Proteine, von denen diverse noch mit Antikörpern reagieren können. Plasmakonzentration und enzymatische Aktivität des fehlgebildeten Faktor IX sind in unterschiedlichem Grad herabgesetzt und variieren unabhängig von einander. Die Faktor-IX-Synthese kann auch ganz entfallen. Klinisch wird die Hämophilie B nach der Faktor-IX-Aktivität des Plasmas in schwere (unter 1% der Norm), mittelschwere (1–5% der Norm) und leichte Formen (5–40% der Norm) eingeteilt. Der Faktor IX ist ein Proenzym. Er kann sowohl vom Faktor XIa als auch vom Gewebefaktor/Faktor-VII-(VIIa-)Komplex zum Faktor IXa aktiviert werden. In der aktivierten Form wandelt er den Faktor X proteolytisch in den Faktor Xa um. An dieser Reaktion sind Faktor VIII, Ca^{++} und Plättchenfaktor 3 als Co-Faktoren beteiligt. Der Faktor IX hat seinen Angriffspunkt also an derselben zentralen Stelle im Gerinnungssystem wie der Faktor VIII. Daraus folgt, dass die Gerinnungsstörung bei beiden Formen der Hämophilie vom gleichen Typ ist.

Klinik. Manifestationszeitpunkt und Symptome hängen vom Schweregrad der Gerinnungsstörung ab. Das klinische Bild gleicht dem der Hämophilie A (s. oben), doch kommen schwere Fälle der Hämophilie B weniger häufig vor. Bei einer Variante, der Hämophilie-B-Leyden, steigt die Faktor-IX-Aktivität des Plasmas allmählich an, von 0,01 IE/ml in der Kindheit auf 0,2 IE/ml beim Erwachsenen. Parallel dazu lässt die Blutungsneigung nach.

Diagnostik. PPT und aPTT sind wie bei der Hämophilie A in jedem Fall verlängert. Der Faktor-IX-Mangel lässt sich mit einem spezifischen Assay oder dem Thromboplastinbildungstest nachweisen. Die Blutungszeit liegt im Normbereich, in den meisten Fällen auch die Prothrombinzeit. Bei einigen Varianten (Hämophilie Bm) ist die Prothrombinzeit verlängert, wenn sie mit Gewebefaktor aus Rindergehirn bestimmt wird. In diesen Fällen übt das abnorme Faktor-IX-Protein eine Hemmwirkung auf die Extrinsic-Aktivierung des Faktors X aus. Die Standard-Blutungszeit ist bei der Hämophilie B stets normal.

Therapie.

Faktor IX-Substitution: Plasma ist für diesen Zweck prinzipiell geeignet, weil sein Faktor-IX-Gehalt bei Lagerung nicht absinkt, während der Faktor VIII schnell an Aktivität verliert. Es kann aber nur bei leichten Blutungen verwendet werden. Starke Blutungen erfordern Mengen, die zur Hypervolämie führen würde. Mittel der Wahl sind gereinigte Faktor-IX-Präparate aus virusinaktiviertem Humanplasma. Ein gentechnologisch hergestelltes Produkt gibt es noch nicht. Zur Anwendung gelangen ferner sog. Prothrombinkomplex-Präparate (PPSB). Sie enthalten neben Faktor IX alle übrigen Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (II, VII, X, C, S), in manchen Chargen allerdings auch kleine

Mengen aktivierter Gerinnungsfaktoren, von denen thromboembolische Komplikationen ausgehen können. Im Handel sind 10-ml-Chargen mit 250, 500 und 1000 IE Faktor IX, die intravenös injiziert werden.

Dosierung: Bei Gelenkblutung 30–70 IE/kg/Tag für 1–3 Tage, die gleiche Dosis vor Operationen für 2–5 Tage. Da die Halbwertszeit des Faktors IX 18–24 Stunden beträgt, kommt man mit 1 Infusion pro Tag aus. Antikörper gegen den Faktor IX werden nur von 5% der Patienten gebildet. In diesen Fällen kann aktiviertes Prothrombin gegeben oder die extrakorporale Elimination der Antikörper versucht werden.

Lokale und sozialmedizinische Maßnahmen: Wie bei der Hämophilie A (▶ oben).

Prognose. Hinsichtlich Krankheitsverlauf und Lebenserwartung bestehen keine Unterschiede zur Hämophilie A gleichen Schweregrades.

Genetische Beratung. Karriererfassung und pränatale Diagnostik sind in analoger Weise wie bei der Hämophilie A möglich und stets mit einer umfassenden Aufklärung der betroffenen Frauen über das Krankheitsbild zu verbinden.

Hereditärer Prothrombin-(Faktor-II-)Mangel

Extrem seltener Gerinnungsdefekt mit autosomal-rezessivem Erbgang, der folglich bei beiden Geschlechtern vorkommt. Es wird zu langsam und zu wenig Thrombin gebildet. Im Plasma einiger Patienten lässt sich immunologisch ein funktionell minderwertiges Prothrombin nachweisen, in anderen Fällen ist kein immunreaktives Prothrombin-Protein vorhanden. Die Prothrombinaktivität des Plasmas der homozygoten Merkmalsträger variiert zwischen 0,1 und 0,5 IE/ml. Sie leiden in der Regel nicht an spontanen, sondern nur an verlängerten posttraumatischen Blutungen. PTT und Prothrombinzeit sind entsprechend dem Schweregrad verlängert. Der Prothrombinmangel ist mit einem speziellen Assay zu verifizieren.

Therapie. Es eignen sich Infusionen von Plasma oder PPSB, die wegen der 2- bis 3-tägigen Halbwertszeit des Prothrombins in größeren Abständen gegeben werden können.

Hereditärer Faktor-V-Mangel

Autosomal-rezessiv vererbter Gerinnungsdefekt mit einer Inzidenz von nur 1:1 Million. Der Faktor V ist fehlgebildet oder immunologisch nicht nachweisbar. Die Faktor-V-Aktivität im Plasma der homozygoten Merkmalsträger variiert dem Schweregrad der Krankheit entsprechend zwischen unter 1% und 20% der Norm und ist auch in den Plättchen herabgesetzt. Durch den Mangel an Faktor V wird auf der gemeinsamen Endstrecke des Intrinsic- und Extrinsicweges die Umwandlung des Prothrombins in Thrombin gehemmt, bei der der Faktor V eine wichtige Kofaktorfunktion ausübt. Es überwiegen die Fälle mit einer leichten bis mittelschweren Blutungsneigung. Nur bei den schweren Formen werden Gelenkblutungen und ausgedehnte tiefe Hämatome beobachtet. Prothrombinzeit und PTT sind verlängert. Durch hochgradigen Faktor-V-Mangel der Plättchen kann es auch zur Verlängerung der Blutungszeit kommen.

Therapie. Sie erfolgt mit frischem oder frisch gefrorenem Plasma. Die Halbwertszeit des Faktors V beträgt 12 Std.

Hereditärer Faktor-VII-Mangel

Seltener, autosomal-rezessiv vererbter Gerinnungsdefekt mit einer Inzidenz von 1: 500.000. Es wird ein fehlerhafter oder kein Faktor VII gebildet. Nur Homozygote erkranken. Die Faktor-VII-Aktivität des Plasmas ist in variablem Grad herabgesetzt. In den Fällen mit schwerer, hämophilieähnlicher Blutungsneigung liegen die Werte unter 1% der Norm. Die Mehrzahl der Patienten hat eine leichte bis mittelschwere hämorrhagische Diathese. Der Mangel an Faktor VII verzögert die Aktivierung der Faktoren IX und X durch den Gewebefaktor/Faktor VII(VIIa). Folglich ist die Prothrombinzeit verlängert, die PPT dagegen normal. Normal ist auch die Prothrombinzeit bei der Bestimmung mit Schlangengift (Vipera russelli), das den Faktor X direkt aktiviert. Das Faktor-VII-Defizit kann mit selektiven Assays bestimmt werden.

Therapie. Die Substitution erfolgt mit Plasma oder Prothrombinkomplex-Präparaten (PPSB).

Hereditärer Faktor-X-Mangel

Sehr seltener, fast nur bei Kindern aus Verwandtenehen vorkommender Gerinnungsdefekt mit autosomal-rezessivem Erbgang und fehlgebildetem Faktor X, dessen Aktivität in unterschiedlichem Grad vermindert ist. Werte unter 1% der Norm führen zu einer schweren Blutungsneigung, die stärker sein kann als bei der Hämophilie A. Höhere Restaktivitäten des Faktors X gehen mit entsprechend schwächer ausgeprägten klinischen Manifestationen einher. Gestört ist die dem Faktor Xa obliegende proteolytische Umwandlung des Prothrombins in Thrombin, also die letzte Reaktion auf der gemeinsamen Endstrecke des Intrinsic- und Extrinsicweges. Verlängert sind folglich PTT, Prothrombinzeit und die beim Faktor-VII-Mangel normale Stypvenzeit (▶ oben).

Therapie. Behandelt wird mit gelagertem Plasma oder mit Prothrombinkomplex-Präparaten, die stets Faktor X enthalten.

Hereditärer Faktor-XI-Mangel

Der autosomal-rezessiv übertragene Gerinnungsdefekt hat in der allgemeinen Bevölkerung eine Inzidenz von 1:100.000. Unter den mittel- und osteuropäischen Juden ist sie mit 1:1000 auffällig höher. Der Faktor XI ist qualitativ verändert oder immunologisch nicht nachweisbar. Seine Aktivität im Plasma variiert zwischen <1% und 5%. Daraus resultiert eine Störung der Intrinsic-Aktivierung des Faktors IX. In der Mehrzahl der Fälle besteht eine

Blutungsneigung leichteren Grades (blaue Flecken, Epistaxis, Menorrhagien, Hämaturie), doch können erhebliche postoperative Blutungen (z.B. bei Prostatektomie) auftreten. Die PPT ist verlängert. Prothrombinzeit und Standard-Blutungszeit sind normal. Die Diagnose wird durch einen Faktor-XI-Assay gesichert. Zur Blutstillung sind Infusionen mit frischem oder frisch gefrorenem Plasma geeignet, die man in größeren Abständen geben kann, da die Halbwertszeit des Faktors XI einige Tage beträgt.

Hereditärer Faktor-XII-Mangel

Autosomal-rezessiv vererbter Gerinnungsdefekt, der nicht zu hämorrhagischen Manifestationen führt und deshalb keiner Substitutionsbehandlung bedarf. Die Synthese des Faktors XII scheint in den meisten Fällen komplett auszufallen, da nur vereinzelt immunreaktives Faktor-XII-Protein gefunden wurde. Gestört ist die Kontaktaktivierung am Anfang des Intrinsic-Weges (▶ Kap. 7.1.7). Infolgedessen ist die PTT verlängert. Die Diagnose wird mit einem Faktor-XII-Assay gestellt. Da der Faktor XII auch die Fibrinolyse aktiviert, ist eine erhöhte Thromboseneigung der Patienten verständlich. Die Gründe für das Ausbleiben einer Blutungsneigung kennt man nicht.

Hereditäre Fibrinogendefekte

Afibrinogenämie

Ausfall der Fibrinogensynthese durch einen autosomal-rezessiv übertragenen Gendefekt. In der Weltliteratur sind über 120 Fälle beschrieben. Meistens waren die Eltern der Patienten blutsverwandt. Das Plasma enthält kein präzipitables oder elektrophoretisch nachweisbares Fibrinogen und ist ungerinnbar. Nur immunologisch können Spuren von Fibrinogen (<5 mg/100 dl) nachweisbar sein. Analysen an den Strukturgenen für die 3 Peptidketten (Aα, Bβ, γ) des Fibrinogenmoleküls auf dem Chromosom 4 haben bisher keinen Defekt erkennen lassen. Die Blutungsneigung manifestiert sich von Geburt an. Es dominieren Haut- und Schleimhautblutungen, Nasenbluten, Blutungen aus dem Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt. Auch intrakraniale Blutungen und Gelenkblutungen kommen nicht selten vor. Posttraumatische Blutungen sind die Regel, doch können Menorrhagien ausbleiben.

Therapie. Die Behandlung erfolgt mit Kryopräzipitaten oder gereinigtem Fibrinogen.

Hypofibrinogenämien

Die Fibrinogenkonzentration im Plasma ist auf 20–100 mg/dl herabgesetzt, der Erbgang teils autosomal-dominant, teils autosomal rezessiv. In den mitgeteilten Fällen wurde eine zusätzliche Dysfibrinogenämie nicht immer ausgeschlossen. Das Blut gerinnt verzögert, Prothrombinzeit, PTT und Thrombinzeit sind verlängert. Alle Abweichungen können aber durch Zusatz von Fibrinogen normalisiert werden. Blutungen treten nur selten auf und erreichen gewöhnlich keinen höheren Schweregrad.

Dysfibrinogenämien

Qualitative Defekte des Fibrinogens mit autosomal-dominantem Erbgang. In manchen Sippen wird das abnorme Fibrinogen vermindert gebildet, so dass eine Hypodysfibrinogenämie vorliegt. Die Erkrankten sind mit wenigen Ausnahmen heterozygote Merkmalsträger. Die meisten bilden neben dem defekten auch normales Fibrinogen. Seit der Erstbeschreibung des Krankheitsbildes im Jahre 1958 wurde über mehr als 140 Familien mit Dysfibrinogenämie berichtet. Die mutierten Fibrinogenmoleküle weisen die unterschiedlichsten Sequenzanomalien auf. Die daraus resultierenden funktionellen Defekte können alle 3 Stufen der Thrombin-Fibrinogen-Reaktion betreffen:
- Abspaltung der Fibrinopeptide
- Polymerisation der Fibrinmonomeren
- Vernetzung der Fibrinmonomeren.

Fast alle abnormen Fibrinogene hemmen die normale Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin. Folglich sind Thrombinzeit, Reptilasezeit (heparinunabhängig) und Prothrombinzeit verlängert. Einige Fibrinogentypen polymerisieren beschleunigt. In diesen Fällen besteht eine thromboembolische Diathese. Die Mehrzahl der Patienten ist asymptomatisch. Nur 30% der Sippen haben eine leichte hämorrhagische Diathese. Die Kombination von Blutungs- und Thromboseneigung kommt selten vor, auch eine Störung der Wundheilung gehört zu den Ausnahmen.

Hereditärer Faktor-XIII-Mangel

Autosomal-rezessiv erbliche hämorrhagische Diathese, durch fehlerhafte Synthese des Fibrinstabilisierungsfaktors, der nur 0,1–1,7 der normalen Aktivität erreicht und in einigen Fällen überhaupt nicht gebildet wird. Sein Mangel bewirkt eine Störung der definitiven Blutstillung, da eine ausreichende Verfestigung des Fibringerinnsels unterbleibt (▶ Kap. 7.1.7). Alle übrigen Gerinnungsfaktoren sind normal. Die meisten Patienten bluten bereits aus der Nabelwunde. In den schweren Fällen kommt es lebenslang zu Ekchymosen Hämatomen und erheblichen posttraumatischen Blutungen, bei weiblichen Patienten zu gehäuften Aborten. Manchmal ist die Wundheilung gestört, vermutlich infolge ungenügender Proliferation der Fibroblasten.

Therapie. Zur effektiven Substitutionsbehandlung genügen relativ kleine Plasmamengen (2–3 ml/kg) in größeren Abständen, da die Halbwertszeit des Faktors XIII bis zu 19 Tagen beträgt.

Hereditärer v.-Willebrand-Faktor-Mangel

Klassifizierung. Nach Erbgang und genetischem Defekt werden 3 Haupttypen und mehrere Subtypen der v.-Willebrand-Krankheit unterschieden, die mit 1 Fall auf 800–1000 Einwohner die häufigste der hereditären Hämostasestörungen ist:
- **Typ I (75–80% der Patienten):** Erbgang autosomal dominant. Alle Erkrankten sind heterozygote Merkmalsträger. Sie bilden den qualitativ normalen vWF mit regelrechtem Multimeren-

spektrum in reduzierter Menge. In gleichem Maße ist sekundär die Konzentration des Faktors VIII herabgesetzt.

- **Typ II (20% der Patienten):** Erbgang autosomal dominant. Alle Erkrankten sind heterozygote Merkmalsträger. Sie bilden den qualitativ abnormen vWF in annähernd normaler Menge. Auch der Faktor-VIII-Gehalt des Plasmas liegt im Normbereich. Es gibt aber Varianten des vWF mit herabgesetzter Bindungsfähigkeit für den Faktor VIII, dessen Konzentration dadurch stärker abfällt.
  Bei der **Variante IIA** fehlen im Plasma die Multimeren des vWF mit hohem und mittlerem Molekulargewicht, da ein Strukturdefekt die Polymerisation der dimeren Untereinheiten verhindert.
  Bei der **Variante IIB** werden die hochmolekularen Multimeren aufgrund einer abnormen Affinität zum GP-Ib-Rezeptor von den Plättchen gebunden und mit den dann aggregierenden Plättchen aus der Blutbahn eliminiert. Die gesteigerte Verbrauch der Thrombozyten lässt ihre Zahl etwas sinken. Im Falle des sehr seltenen Plättchentyps der **v.-Willebrand-Krankheit** erfolgt die Entfernung des hochmolekularen vWF, weil die Plättchenmembran einen mutierten GP-Ib-Rezeptor trägt, der eine abnorme Bindungsfähigkeit für den vWF besitzt.
- **Typ III (<1% der Patienten):** Erbgang autosomal-rezessiv. Die Erkrankten sind homozygote oder doppelt heterozygote Merkmalsträger. Die einfach heterozygoten Eltern haben oft leichte hämorrhagische Symptome, können aber auch asymptomatisch sein. Der vWF-Gehalt des Plasmas ist extrem niedrig, vWF-Antigen ist meistens nicht nachweisbar. Stark herabgesetzt ist folglich auch die Faktor-VIII-Aktivität des Plasmas (<5% der Norm).

Pathogenese. Der vWF hat eine Doppelfunktion. Bei der primären Hämostase bewirkt er als Kittsubstanz die Adhäsion der Plättchen an den freigelegten subendothelialen Strukturen und trägt damit maßgeblich zur initialen Blutstillung bei. Außerdem ist er indirekt an der gerinnungsabhängigen sekundären Hämostase beteiligt, weil er als Transportprotein des Faktor VIII dient. Demnach führt ein Mangel an vWF stets zu einer Störung der primären Hämostase. Dazu tritt eine Gerinnungsstörung, wenn der Faktor-VIII-Gehalt des Plasmas sekundär stärker herabgesetzt ist.

Klinik. Die Blutungsneigung ist bei den Typen I und II überwiegend leichten bis moderaten Grades und manifestiert sich hauptsächlich in Haut- und Schleimhautblutungen und in einer verzögerten Blutstillung nach Verletzungen und Operationen. Durch den konkordanten Mangel an vWF und Faktor VIII kommt es beim Typ III zu einer schweren hämorrhagischen Diathese mit Hämarthros, Muskelhämatomen und sehr bedrohlichen posttraumatischen Blutungen. Bei allen 3 Typen kann die Intensität der klinischen Symptome auch im individuellen Krankheitsfall deutlich variieren. Neben unbekannten Faktoren können dafür physiologische Schwankungen der vWF-Konzentration des Plasmas verantwortlich sein, die im Alter, bei körperlicher Belastung und anderen adrenergischen Stimulationen, ferner bei hohem Östrogenspiegel und entzündlichen Prozessen zunimmt. Individuen mit der Blutgruppe 0 haben nur 75% der normalen vWF-Aktivität.

Diagnostik. In den leichten Fällen wird der vWF-Mangel wahrscheinlich oft übersehen. Verdächtig ist das Auftreten ungewöhnlicher Blutungen bei früheren Eingriffen oder Verletzungen und bei Familienangehörigen. Im Gegensatz zur Hämophilie erkrankt auch das weibliche Geschlecht. Die Labordiagnose basiert auf der Bestimmung von Blutungszeit, vWF-Antigen, Ristocetin-induzierter Plättchenaggregation und Faktor-VIII-Aktivität. Beim Typ IIB ist die Ristocetin-Aggregation abnorm gesteigert, bei den anderen Typen deutlich herabgesetzt.

Therapie. Bei den Typen I und II genügt oft die Infusion des Vasopressinderivates Desmopressin (Minirin®), das die Ausschüttung von gespeichertem vWF und Faktor VIII stimuliert. Alle schweren Blutungen und die Patienten mit dem Typ III sind mit Kryopräzipitaten zu behandeln, die vWF und Faktor VIII enthalten. Auch zur Blutungsprophylaxe vor Operationen ist eine Substitution des vWF und gegebenenfalls des Faktor VIII erforderlich.

7.6.8 Erworbene Koagulationsdefekte

Gerinnungsstörungen durch Vitamin-K-Mangel

Ätiologie.
Ein Vitamin-K-Mangel kann folgende Ursachen haben:

- **Neugeborene:** Bei Vitamin-K-Defizit der Mutter enthält die Muttermilch zu wenig Vitamin K, außerdem kann eine verzögerte Bakterienbesiedlung des Darmes vorliegen.
- **Einnahme von Breitbandantibiotika:** Zerstörung der Vitamin-K-synthetisierenden Darmflora.
- **Ungenügende Vitamin K-Resorption:** Malabsorption, Gallengangsverschluss oder Gallengangsdrainage.
- **Reduzierte Vitamin-K-Speicherung:** Bei Leberkrankheiten.
- **Antikoagulanzienbehandlung mit Vitamin-K-Antagonisten** vom Cumarintyp.

Pathogenese. Verminderte Bildung der Vitamin-K-abhängigen Faktoren II, VII, IX, X, Protein C und Protein S. Die Peptidkette der Faktoren wird synthetisiert, es unterbleibt aber die zur enzymatischen Wirkung notwendige postribosomale γ-Carboxylierung der Glutaminsäurereste (▶ Kap. 5.1). Der Mangel an den Prokoagulanzien II, VII, IX und X führt zu einer globalen Gerinnungsstörung, obwohl gleichzeitig die Aktivität der antikoagulatorischen Proteine C und S abnimmt.

Klinik. Hämaturie, Nasenbluten, Blutungen der Mundschleimhaut, Magen-Darm-Blutungen, Hämatome am Körper, posttraumatische Blutungen.

Diagnostik. Verlängerung von PTT, aPTT und Prothrombinzeit bei normaler Standard-Blutungszeit. Der Aktivitätsverlust der Faktoren II, VII, IX, X, C und S kann auch mit selektiven Assays erfasst werden. Die Faktoren V und VIII behalten ihre normale Aktivität.

Therapie. Wasserlösliches Vitamin K1 (2–5 mg oral oder i.v.). Bei bedrohlichen Blutungen Prothrombin-Komplex-Infusionen (PPSB). Behandlung des Grundleidens.

Gerinnungsstörungen bei Leberkrankheiten

Pathogenese. Mit dem Grad der Leberparenchymschädigung nimmt die Synthese der Gerinnungsfaktoren ab. Im Plasma sinkt zuerst die Aktivität von Faktor VII und Protein C. Danach fallen die Spiegel der übrigen Vitamin-K-abhängigen Faktoren (II, IX, X, Protein S). Sie werden zum Teil in unwirksamer hypocarboxylierter Form sezerniert. Die Synthesestörung spricht nicht auf Vitamin K an und ist damit von einem Vitamin-K-Mangel abzugrenzen. Als sicheres Indiz für eine schwere Leberschädigung gehen zuletzt die Aktivitäten der vom Vitamin K unabhängigen Faktoren V, XI, XII und XIII zurück. Der Faktor VIII bleibt dagegen normal oder steigt sogar an, vermutlich durch eine extrahepatische Synthese. Auch der von Endothelzellen und Megakaryozyten gebildete vWF erleidet keinen Aktivitätsverlust. Bei fortgeschrittener Leberzirrhose kommt es parallel mit dem Abfall des Serumalbumins zur Hypofibrinogenämie, teils durch verminderte Synthese, teils durch Übertritt des Proteins in den Aszites. Viele Patienten mit schweren Lebererkrankungen bilden ein qualitativ abnormes Fibrinogen mit erhöhtem Neuraminsäuregehalt, das zur Verlängerung der Thrombinzeit führt.

Klinik. Auch höhergradige Gerinnungsdefekte bleiben nicht selten symptomlos. Zu den klinischen Manifestationen gehören Haut- und Schleimhautblutungen, Nasenbluten und verzögerte Blutstillung bei Verletzungen und Operationen. Das Blutungsrisiko nimmt zu, wenn außer den Gerinnungsdefekten eine splenogene Thrombopenie besteht. Die Ösophagusvarizenblutungen kommen primär durch Gefäßläsionen zustande, sind aber wegen der gestörten Hämostase besonders schwierig zu stillen.

Therapie. Substitution der Gerinnungsfaktoren nur bei stärkeren Blutungen. Am besten eignet sich frisch gefrorenes Plasma, dessen Dosierung allerdings durch die Vermehrung des Blutvolumens limitiert ist. Zusätzlich können Thrombozytenersatz und Antifibrinolytika indiziert sein.

! Prothrombin-Komplex-Präparate sind nur bei vitaler Indikation zulässig, da sie wegen der gestörten Clearancefunktion der erkrankten Leber für aktivierte Gerinnungsfaktoren leicht zur intravaskulären Gerinnung führen.

Hemmkörperkoagulopathien

Therapieinduzierte Immunantikörperbildung gegen Gerinnungsfaktoren bei hereditären Koagulationsdefekten: Eine relativ häufige Komplikation bei der Hämophilie A, seltener bei der Hämophilie B und den hereditären Defekten der übrigen Gerinnungsfaktoren und des v.-Willebrand-Faktors. Meistens handelt es sich um Immunglobuline vom Typ IgG_4, die mit dem betreffenden Faktor einen löslichen Komplex bilden, aber kein Komplement fixieren und deshalb nicht zur Serumkrankheit und zu Läsionen durch Immunkomplexe führen. Die Hämostasestörung wird jedoch verstärkt und die Faktorensubstitution sehr erschwert oder unmöglich gemacht. Das therapeutische Vorgehen wurde bei der Hämophilie A erörtert.

Spontane Antikoagulanzienbildung:

- **Antikörper gegen Faktor VIII:** Treten auf bei Autoimmunkrankheiten, Neoplasien des lymphatischen Systems, insbesondere monoklonalen Gammopathien, während und nach Schwangerschaften, bei Medikamentenallergien und bei älteren, sonst gesunden Personen.
  Nachweis: Verlängerung der aPTT von Normalplasma nach Zusatz von Patientenplasma. Die Antikörper wirken inhibitorisch ohne den Faktor VIII zu binden. Die resultierende Blutungsneigung kann den Schweregrad der Hämophilie A erreichen.
  Therapeutisch ist bei diesen Formen oft **hochdosiertes intravenöses Gammaglobulin** wirksam. Auch **Immunsuppressiva** und **Glukokortikoide** kommen zum Einsatz. Bei **bedrohlichen Blutungen** sind **Prothrombin-Komplex-Präparate (PPSB)** angezeigt.
- **Lupus-Antikoagulans:** Antiphospholipidantikörper, der die Bildung der Prothrombinase hemmt, selten zu Blutungen führt, aber zu Thrombosen disponiert (s. unten).
- **Antikörper gegen Faktor V:** Vereinzeltes Vorkommen bei hämostatisch gesunden Personen, die mehrere Plasmatransfusionen erhalten haben. Die Antikörper wurden als polyklonales IgG identifiziert.
  Therapie mit **frisch gefrorenem Plasma** und **Thrombozytenkonzentraten.**
- **Fibrin- und Faktor-XIII-Inhibitoren:** Bei vielen Patienten mit monoklonalen Gammopathien bewirkt das abnorme Immunglobulin eine Störung der Fibrinpolymerisation, die zur Verlängerung der Thrombinzeit führt. Dabei entstehen in vitro oft gelatinöse, bröckelige Gerinnsel. Klinische Manifestationen bleiben in der Mehrzahl der Fälle aus. Es kann aber zur Purpura und zu Blutungen aus der Nase, dem Mund und dem Magen-Darm-Trakt kommen. Ähnliche Effekte haben Inhibitoren gegen den Faktor XIII, die vor allem bei allergischen Reaktionen auf Medikamente (Isoniazid, Penicillin, Phenytoin) beobachtet wurden.
- **Inhibitoren gegen den v.-Willebrand-Faktor:** Beschrieben bei Lupus erythematodes, Lymphomen, monoklonalen Gammopathien und sonst unauffälligen Personen. Diese Patien-

ten haben früher nicht nachgeblutet und keine zu Blutungen neigenden Verwandten. Neben zirkulierenden Antikörpern gegen vWF scheinen zellgebundene Antikörper vorzukommen, die den vWF/Faktor-VIII-Komplex binden und aus dem Plasma entfernen. Jedenfalls enthält das Plasma keinen Antikörperüberschuss.

Therapie mit **Kryopräzipitaten, Glukokortikoiden,** nötigenfalls zytostatisch.

7.6.9 Hereditäre Thrombophilie

Hereditärer Protein-C-Mangel

Ätiologie und Pathogenese. Autosomal-dominant erbliche Thromboseneigung durch einen quantitativen (Typ I) oder qualitativen (Typ II) Defekt der Protein-C-Synthese. Die meisten Patienten sind Heterozygote des Typs I mit 30–60% des normalen Protein-C-Levels. Homozygote oder doppelt heterozygote Patienten haben im Plasma sehr wenig oder kein Protein C. Die physiologische Bedeutung von Protein C besteht darin, die Faktoren Va und VIIIa proteolytisch zu inaktivieren und die Fibrinolyse an der Endothel-Plasma-Grenze zu steigern.

7

Klinik. Heterozygote mit einem Protein-C-Gehalt des Plasmas unter 65% erkranken gewöhnlich erst nach dem 15. bis 18. Lebensjahr. Die typische Manifestation sind rezidivierende tiefe und oberflächliche Beinvenenthrombosen, die zur Lungenembolie und zu ausgeprägten postthrombotischen Syndromen führen können. Schätzungsweise liegt bei 10% aller Patienten, die mit Beinvenenthrombose und Lungenembolie zur Behandlung kommen, ein hereditärer Protein-C-Mangel vor. Arterielle Thrombosen sind eine seltene Komplikation. Bei den homozygoten Patienten zeigt sich oft schon kurz nach der Geburt eine schwere thromboembolische Diathese mit Thrombose der Nieren- und Mesenterialvenen und der subduralen Sinusvenen, nicht selten auch das Bild einer Purpura fulminans mit Hautnekrosen und disseminierter intravaskulärer Gerinnung.

Diagnostik. Verdächtig auf Protein-C-Mangel sind alle bei Kindern und jungen Erwachsenen mit und ohne disponierende Begleitumstände auftretenden Beinvenenthrombosen und Lungenembolien, ferner Cumarinnekrosen und das Vorkommen thromboembolischer Ereignisse in der Verwandtschaft. Der Nachweis gelingt in mit dem funktionellen Protein-C-Assay. Dabei wird das Protein C mit einem Schlangengift aktiviert und die Verlängerung der aPTT gemessen. Das nur beim Typ I verminderte Protein-C-Antigen lässt sich immunologisch bestimmen. Die Diagnose kann auch unter Cumarintherapie gestellt werden, weil das Protein C nach initialem Absinken innerhalb von 2–3 Wochen normalerweise wieder 70% des Ausgangswertes erreicht. Bleibt der Wert unter 50% ist ein Protein-C-Defekt sehr wahrscheinlich.

Therapie. Bei akuten Thrombosen Heparin intravenös. Rezidivprophylaxe mit subkutanem Heparin oder Cumarinderivaten. Letztere sind initial mit Heparin zu kombinieren, weil sie die Konzentration des Protein C vorübergehend stärker herabsetzen. Erst wenn die Gerinnungsfaktoren des Prothrombin-Komplexes weit genug abgesunken sind, ist der Protein-C-Mangel unbedenklich. Ohne Heparinvorbehandlung drohen thrombotische Komplikationen, insbesondere Cumarinnekrosen der Haut und des Fettgewebes. Bei weitgehend asymptomatischen Patienten kann auf eine Dauerprophylaxe unter Umständen verzichtet werden.

Hereditärer Protein-S-Mangel

Ätiologie und Pathogenese. Autosomal-dominant erblicher Defekt. Anders als beim Protein-C-Mangel wird die qualitative Variante als Typ I, die quantitative als Typ II bezeichnet. Von den Patienten unter 45 Jahren mit unerklärlichen Venenthrombosen sind 5–10% vom hereditären Protein-S-Mangel betroffen, die große Mehrzahl als Heterozygote. Homozygote und doppelt heterozygote Merkmalsträger erkranken früh. Das Protein S ist ein nichtenzymatischer Vitamin-K-abhängig gebildeter Co-Faktor des aktivierten Protein C. Es liegt im Plasma zu 40% in der wirksamen freien Form vor. Der an den Komplementfaktor C4b gebundene Anteil von 60% übt keine Aktivität aus. Beim Typ I ist nur das freie Protein S vermindert, beim Typ II sind es beide Fraktionen. Funktionelle Defekte kommen wahrscheinlich hinzu. Für die Blutgerinnung hat der Protein-S-Mangel die gleichen Konsequenzen wie der Mangel an Protein C.

Klinik. Manifestationsalter und klinische Symptome stimmen mit denen des Protein-C-Mangels überein. Etwa 50% der Heterozygoten haben ihr erstes thrombotisches Ereignis im Durchschnitt mit 25 Jahren. Bei einigen ist die Thromboseneigung gering, bei allen Homozygoten schon im Kindesalter massiv. Die Erwachsenen erkranken überwiegend an oberflächlichen und tiefen Beinvenenthrombosen mit Lungenembolien und varikösen Spätfolgen. Es werden aber auch arterielle Thromboembolien beobachtet.

Diagnostik. Die klinischen und anamnestischen Hinweise sind die gleichen wie beim Protein-C-Mangel. Der Nachweis beider Varianten des Protein-S-Mangels ist mit einem spezifischen Immunassay zu erbringen. Er gelingt auch bei Patienten, die bereits unter Cumarinderivaten stehen, wenn die Bestimmung frühestens 3 Wochen nach Behandlungsbeginn durchgeführt wird. Zu diesem Zeitpunkt sollten Protein S und Protein C normalerweise schon wieder auf 70% des Ausgangswertes gestiegen sein.

Therapie. Heparin intravenös bei akuten Thrombosen. Rezidivprophylaxe mit subkutanem Heparin oder Cumarinderivaten. Letztere sind unter den gleichen Kautelen anzuwenden wie beim Protein C-Mangel (▶ oben).

Hereditäre Protein-C-Resistenz des Faktors V (Faktor-V-Leiden-Defekt)

Ätiologie und Pathogenese. Die erst kürzlich erkannte, autosomal-dominant übertragene Erkrankung ist die häufigste hereditäre Thrombophilie. Sie wird von einem mutierten Faktor-V-Gen hervorgerufen. Es exprimiert ein Faktor-V-Molekül, das durch Veränderung einer Aminosäuresequenz gegen aktiviertes Protein C resistent geworden ist, seine Gerinnungsaktivität aber nicht verloren hat. Damit entfällt bei den Betroffenen ein großer Teil der antikoagulatorischen Wirkung des Protein C-S-Systems. Die thrombotische Erkrankung verläuft allerdings milder als bei einem Mangel an Protein C oder S. Heterozygote und sogar homozygote Merkmalsträger können symptomlos bleiben. Die Gründe für die inkomplette Penetranz sind nicht bekannt.

Klinik. Der gegen aktiviertes Protein C resistente Faktor V konnte unter Patienten mit einer als idiopathisch eingestuften tiefen Venenthrombose in 20–50% der Fälle nachgewiesen werden. Die Prävalenz der heterozygoten Merkmalsträger beträgt in der allgemeinen Bevölkerung zwischen 3 und 7%, die der homozygoten 0,09–0,5%. Klinisch dominieren tiefe Beinvenenthrombosen und Lungenembolien, die spontan oder unter disponierenden Umständen wie Traumen, Operationen, Schwangerschaft und Kontrazeptiva auftreten.

Diagnostik. Bei klinischem Verdacht und familiärem Vorkommen thromboembolischer Ereignisse gibt ein Assay für die Resistenz gegen aktiviertes Protein C weiteren Aufschluss. Ermittelt wird die PTT vor und nach Aktivierung des Protein C und aus beiden Werten der Quotient(nach/vor) gebildet. Der Normbereich liegt zwischen 2,2 und 4,6. Unter 2,0 ist der Quotient bei Männern, unter 1,9 bei Frauen pathologisch.

Therapie. Die Behandlung erfolgt in gleicher Weise wie bei einem Mangel an Protein C oder S (► oben). Keine Dauer-Antikoagulation bei Heterozygoten.

Hereditärer Antithrombin-III-Mangel

Ätiologie und Pathogenese. Häufiger, autosomal-dominant erblicher Defekt am AT-III-Gen. Er bewirkt eine quantitative (Typ I) oder qualitative (Typ II) Störung der AT-III-Synthese mit entsprechender Herabsetzung der AT-III-Aktivität des Plasmas. Schon eine Aktivitätsminderung auf 50–70% der Norm erhöht das Thromboembolierisiko beträchtlich und lässt die wichtige Funktion dieses endogenen Inhibitors der Gerinnung erkennen (► Kap. 7.1.8). Beim Typ I wurden Deletionen, beim Typ II Punktmutationen des AT-III-Gens gefunden. Die meisten Patienten sind heterozygote Merkmalsträger, die weniger schwer erkranken als die homozygoten und auch symptomlos bleiben können.

Klinik. Die Manifestation der Thrombophilie beginnt gewöhnlich zwischen dem 10. und 35. Lebensjahr, oft unter Begleitumständen, die eine Thrombenbildung begünstigen (Verletzungen, Schwangerschaft, Kontrazeptiva). Im Vordergrund stehen Thrombosen der tiefen Bein- oder der Beckenvenen, die häufig zu Lungenembolien führen. Weitere Prädilektionsstellen für Thrombosen sind Mesenterialvenen, V. cava, Nierenvenen, Retinavenen und zerebrale Venen. Arterienthrombosen stellen eine äußerst seltene Ausnahme dar.

Diagnostik. Nach einem hereditären AT-III-Mangel ist bei allen unklaren Thrombosen zu fahnden, da er in 3–8% dieser Fälle vorliegt. Ein zusätzliches Indiz sind thrombotische Ereignisse bei Familienangehörigen. Der Nachweis eines AT-III-Mangels gelingt mit einem Funktionstest nach dem Prinzip, Patientenplasma mit Heparin und Thrombin zu versetzen und nach der Inaktivierung das residuale Thrombin zu bestimmen. Bei den Heterozygoten variieren die Werte zwischen 20 und 70% der Norm. Durch wiederholte Messungen muss man vom hereditären AT-III-Mangel den vorübergehenden Aktivitätsverlust abgrenzen, der beim akuten thrombotischen Prozess durch Verbrauch des AT III entsteht.

Therapie. Bei akuten Thrombosen sind Infusionen von Heparin und AT-III-Konzentrat am wirksamsten. Letzteres hat eine Halbwertszeit von 2–3 Tagen und wird in thromboseträchtigen Situationen am besten vorbeugend verabreicht. Zur Langzeitprophylaxe symptomatischer Patienten eignen sich Cumarinderivate, die im Bedarfsfall mit AT-III-Konzentraten zu kombinieren sind.

Hereditärer Mangel an Heparin-Co-Faktor II (HCF II)

Ätiologie und Pathogenese. Der seltene Mangel an diesem Protein, das ebenfalls Thrombin, aber nicht die Faktoren IXa und Xa neutralisiert, wird autosomal-dominant vererbt. Bei den heterozygoten Merkmalsträgern, von denen einige symptomlos bleiben, erreicht der HCF-II-Spiegel des Plasmas weniger als 60% der Norm. Qualitative Moleküldefekte fand man bisher nicht.

Klinik. An klinischen Manifestationen wurden gehäufte Beinvenenthrombosen mit Lungenembolien und einmal eine Hirnarterienthrombose beobachtet.

Diagnostik. Der Nachweis des HCF-II-Mangels gelingt mit einem spezifischen Assay, bei dem zur Inaktivierung des Thrombins im Patientenplasma das selektiv mit HCF II reagierende Dermatansulfat verwendet wird.

Therapie. Sie erfolgt mit Heparin, die Langzeitprophylaxe mit Cumarinderivaten.

Hereditäre Dysfibrinogenämien

Ätiologie und Pathogenese. Zu venösen und arteriellen Thrombosen disponieren einige seltene genetische Varianten des Fibrinogens, die zu abnormer Fibrinpolymerisation, gestörter Fibrinolyseaktivierung oder Fibrinolyseresistenz führen.

Klinik. Die meisten Dysfribrinogenämien manifestieren sich klinisch als hämorrhagische Diathesen.

Therapie. Die üblichen Antikoagulanzien.

Hereditäre Fibrinolysedefekte

Hereditärer Plasminogenmangel

Ätiologie und Pathogenese. Autosomal-dominant erblicher Defekt mit verminderter (Typ I) oder fehlerhafter Plasminogenbildung (Typ II). Auf ihn lassen sich rund 3% der ungeklärten Venenthrombosen bei jungen Erwachsenen zurückführen. Die meisten Patienten sind Heterozygote. Thrombosen treten auf, wenn der Plasminogenspiegel unter 40% des Normalwertes sinkt. Offenbar reicht dann die kompensatorische Fibrinolyse bei lokalen Gerinnungsprozessen nicht immer aus.

Klinik. Die häufigste klinische Manifestation sind tiefe Beinvenenthrombosen und Lungenembolien. Arterienthrombosen kommen selten vor.

7

Diagnostik. Sie kann nur mit einem spezifischen Plasminogen-Assay gestellt werden.

Therapie. Die therapeutischen Mittel sind Heparin, Cumarinderivate, Plättchenaggregationshemmer und Urokinase.

Hereditärer t-PA-Mangel

Äußerst seltene, autosomal-dominant erbliche Erkrankung, bei der zu wenig oder ein qualitativ abnormer Plasminogenaktivator vom Gewebetyp gebildet wird. Der t-PA-Mangel führt zu venösen und arteriellen Thrombosen und ist wie ein Plasminogenmangel zu behandeln.

Hereditäre Vermehrung des Plasminogenaktivator-Inhibitors (PAI-1)

Bisher nur in wenigen Familien beobachteter erblicher Fibrinolysedefekt, der zu Thrombosen disponiert.

Hereditärer Faktor-XII-Mangel

Er bewirkt nicht nur eine Störung der Kontaktaktivierung der Gerinnung, sondern auch der Intrinsic-Aktivierung des Plasminogens zu Plasmin. Die dadurch entstehende Thromboseneigung ist nicht sehr ausgeprägt, wird aber bei etwa 8% der Patienten klinisch manifest.

7.6.10 Erworbene Thrombophilien

Klinische Thromboserisiken

Die klinischen Konstellationen, die eine Thrombose begünstigen, sind vielfältig und für Venen und Arterien unterschiedlich. Die Risiken sind in Tab. 7.19 zusammengefasst.

Die Frage, welche der einzelnen Faktoren bei den aufgezählten Risiken für die Thrombosedisposition verantwortlich sind, lässt sich nur unvollständig beantworten. Bei chirurgischen Eingriffen und Traumen spielen Gefäßverletzungen und die Einschwemmung von Gewebeaktivatoren sicher eine wichtige Rolle. Sie können die antikoagulatorischen und fibrinolytischen Kompensationsmechanismen überfordern, insbesondere dann, wenn die Clearance aktivierter Gerinnungsfaktoren durch Zirkulationsstörungen oder eine Blockade des Makrophagensystems beeinträchtigt ist. Die natürlichen Antikoagulanzien Protein C, Protein S, Antithrombin III und Heparin-Co-Faktor II sind bei akuten Thrombosen oft vermindert, doch ist dieser Abfall in der Regel ein sekundäres, durch den Verbrauch der Faktoren bedingtes Phänomen. Zur Thromboseneigung beim nephrotischen Syndrom tragen mehrere Faktoren bei, die Ausscheidung von AT III und HCF II im Rahmen der nichtselektiven Proteinurie, die erhöhte Plasmakonzentration einiger Gerinnungsfaktoren und die venöse Stase in den Beinen. Bei septischen Infektionen sind die Aktivität der Proteine C und S herabgesetzt und die Phagozyten blockiert. Generalisierte Entzündungsprozesse und Sklerodermie gehen oft mit verminderter fibrinolytischer Aktivität einher. Der Einfluss der Östrogene und Kontrazeptiva auf die Gerinnungsinhibitoren ist umstritten. Eine milde Hyperhomozysteinämie wurde bei 10% der idiopathischen Beinvenenthrombosen gefunden. Man vermutet einen toxischen Effekt auf das Gefäßendothel. Die Störung kann durch Mangel an Vitamin B_{12} und Folsäure oder genetisch bedingt sein und lässt sich durch beide Wirkstoffe beseitigen.

Tabelle 7.19. Risiken für eine klinische Thrombose

Gefäß	Hauptrisiken
Venen	– allgemeine chirurgische Eingriffe – orthopädische chirurgische Operationen – Arthroskopie – Traumen – Malignome – Immobilität – Sepsis – globale Herzinsuffizienz – nephrotisches Syndrom – Fettsucht – variköse Venen – orale Kontrazeptiva – Östrogene – Hyperhomozysteinämie
Arterien	– Arteriosklerose – Rauchen – Hypertonie – Diabetes – erhöhtes LDL-Cholesterin – Triglyzeride – Familienanamnese – Linksherzinsuffizienz – orale Kontrazeptiva – Östrogene in der Menopause – Lipoprotein A – Polyzythämie

Antiphospholipid-Thrombose-Syndrom

Ätiologie. Die häufigste erworbene thrombotische Diathese wird nach neuen Erkenntnissen durch Autoantikörper gegen Phospholipide hervorgerufen.

Die klinischen Manifestationen sind Thrombosen und Embolien, rezidivierende Aborte durch Gefäßverschlüsse in der Plazenta und in vielen Fällen eine moderate Thrombopenie.

Klassifizierung. Beim Antiphospholipid-Thrombose-Syndrom sind 2 Formen zu unterscheiden:

- **Primäre Form:** Diese treten bei sonst gesunden Personen auf und überwiegen bei weitem das sekundäre Vorkommen der Antiphospholipid-Autoantikörper.
- **Sekundäre Form:** Sie kommen **bei** verschiedenen **Grundkrankheiten** wie systemischem Lupus erythematodes (SLE), Kollagenosen, rheumatoider Arthritis, Lymphomen, Malignomen und Virusinfektionen sowie als **Reaktion auf** bestimmte **Pharmaka** (Fansidar, Hydralazin, Chinidin, Phenytoin, Phenothiazide, Kokain, Interferon-α) vor.

Beim Antiphospholipid-Thrombose-Syndrom gibt es **2 Haupttypen** mit klinischen Besonderheiten und differenten Autoantikörpern: das **Lupus-Antikoagulans-Thrombose-Syndrom** und das **Anticardiolipin-Antikörper-Thrombose-Syndrom**. Beide werden nach klinischen und therapeutischen Kriterien in 4 Subtypen unterteilt.

Lupus-Antikoagulans-Thrombose-Syndrom

Das Lupus-Antikoagulans (LA) ist ein gegen hexagonale Phospholipide gerichteter Autoantikörper der Klasse IgG oder IgM. Der Nachweis des LA wird mit der PPT-Bestimmung geführt (▶ Kap. 8.4.2) Es behindert das Zusammentreten des Enzymkomplexes Prothombinase (aus Ca^{++}, Faktor Xa und Faktor Va) an den Phospholipiden und damit die Thrombinbildung. Obwohl das LA die Gerinnungszeit verlängert, bewirkt es in vivo eine thrombotische Diathese. Der Mechanismus des thrombogenen Effektes ist ungeklärt. Diskutiert werden eine Suppression des Protein-C-S-Systems oder der Prostacyclinbildung an der Endotheloberfläche und eine Aktivierung der Thrombozyten. Das LA wird bei 10–20% der Patienten mit SLE angetroffen und erhöht das Thromboembolierisiko in diesen Fällen auf 50%. Viel häufiger ist das primäre Vorkommen des Autoantikörpers, der wahrscheinlich 6–8% der Thrombosen bei sonst gesunden Personen verursacht. Nach den thrombotischen Manifestationen unterscheidet man 4 Subtypen:

- **Subtyp I:** Tiefe Venenthrombosen der unteren und oberen Extremitäten, der V. cava inferior, der hepatischen, portalen und renalen Venen, dazu Lungenembolien.
- **Subtyp II:** Arterielle Thrombosen der Koronargefäße, der Extremitätenarterien und der Aorta.
- **Subtyp III:** Thrombosen der zerebralen und Retinaarterien mit transitorischer zerebraler Ischämie, Migräneattacken und Optikusneuritis.
- **Subtyp IV:** Kombinationen der vorgenannten Subtypen.

Fast alle Patienten mit primärem Lupus-Antikoagulans-Thrombose-Syndrom entsprechen mit ihren Symptomen dem Subtyp I. Dieser dominiert auch bei der sekundären Form, doch kommen hier die Subtypen II und III ziemlich häufig vor. Der Subtyp IV ist dagegen äußerst selten. Die Unterscheidung der Subtypen hat erhebliche praktische Bedeutung, weil sich das therapeutische Vorgehen nach ihnen richtet (▶ unten).

Anticardiolipin-Antikörper-Thrombose-Syndrom

Es ist fünfmal häufiger als das vom Lupus-Antikoagulans induzierte und tritt ebenfalls überwiegend ohne erkennbare Grundkrankheit auf. Als sekundäre Form kommt es bei den gleichen Erkrankungen vor wie das LA-abhängige Thrombose-Syndrom. Antikörper gegen Cardiolipin (ACL) können den Klassen IgG, IgA oder IgM angehören und lassen sich mit einem ELISA-Test quantitativ bestimmen. Ihnen fehlt ein gerinnungshemmender Effekt. Das Anticardiolipin-Antikörper-Thrombose-Syndrom verursachen nur Autoantikörper gegen einen Komplex aus Cardiolipin und β-2-Glykoprotein I, das beim ELISA-Test zugesetzt wird. Letzteres ist im Verbund mit Phospholipiden ein natürlicher Inhibitor der Faktor-X-Aktivierung und hemmt auch die Plättchenaggregation. Die Ausschaltung dieses Antikoagulans könnte ein Mechanismus der thrombogenen Wirkung der ACL sein. Bei den klinischen Manifestationen trifft man auf die gleichen Subtypen wie beim Lupus-Antikoagulans-Thrombose-Syndrom (▶ oben), jedoch viel häufiger auf einen Befall der Arterien, die ebenso oft betroffen sind wie die Venen und das auch bei der primären Form. In mehreren Studien wurden bei Männern unter 45 Jahren mit überstandenem Herzinfarkt oder einem aortokoronaren Bypass-Verschluss in einem hohen Prozentsatz Autoantikörper gegen Cardiolipin gefunden. Auch unter jungen Patienten mit zerebrovaskulären Manifestationen ist dieser Autoantikörpertyp oft anzutreffen. Frauen mit ACL haben eine hohe Abortquote. Der Fetus stirbt meistens schon im ersten Trimester ab.

Therapie. Für beide Typen des Antiphospholipid-Thrombose-Syndroms hat sich das gleiche, am Subtyp ausgerichtete Behandlungsschema bewährt:

Subtyp I: Heparin intravenös oder subkutan. Langzeitprophylaxe mit subkutanem Calcium-Heparin oder hochdosierten Cumarinderivaten (INR 2,0–3,0).

Subtyp II: Wie Subtyp I.

Subtyp III: Langzeitbehandlung mit Cumarinderivaten, kombiniert mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure.

Subtyp IV: Abhängig vom Typ und Sitz der Thrombose.

Bei den sekundären Formen des Antiphospholipid-Thrombose-Syndroms ist eine immunsuppressive Therapie mit Prednison oder Azathioprin gegen die autoimmunologische Grundkrankheit wirksam, auf die Thromboseneigung jedoch ohne Einfluss, obwohl die Antikörperbildung etwas abnimmt. Bei den primären Formen sind Immunsuppressiva nicht indiziert. Manchmal hört die Antikörperbildung spontan auf.

Bei wiederholten Aborten: Prophylaxe mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure vor der Konzeption. Nach Bestätigung der Schwangerschaft 2 × tgl. 5.000 IE Heparin s.c. bis 48 Std. nach der Entbindung. Erfolgschancen 80%.

7.6.11 Kombinierte Hämostasestörungen

Disseminierte intravaskuläre Gerinnung (DIC)

Ätiologie und Pathogenese. Die DIC ist eine systemische thrombohämorrhagische Erkrankung, bei der es durch gleichzeitige exzessive Aktivierung von Blutgerinnung und Fibrinolyse zu generalisierten thrombotischen Gefäßverschlüssen mit ischämischer Organschädigung und zu einer schweren hämorrhagischen Diathese kommt.

7

! Die fulminante DIC führt zum Kreislaufschock.

Die abgeschwächte Form der DIC kann durch gesteigerte Neubildung der Gerinnungsfaktoren kompensiert bleiben.
Das Auftreten einer DIC ist gewöhnlich an bestimmte Krankheitszustände gebunden (Tab. 7.20).

Bei **geburtshilflichen Komplikationen** gelangen gerinnungsaktive Substanzen und Plasminogenaktivatoren mit dem Fruchtwasser aus der Plazenta oder aus nekrotischem fetalen Gewebe in den mütterlichen Kreislauf. Der intravasale Erythrozytenzerfall triggert die Gerinnung durch Freisetzung von ADP und Phospholipiden.

Endotoxine aus **gramnegativen Bakterien** setzen aus Granulozyten ein Prokoagulans frei und aktivieren über den Faktor XII die Gerinnungs- und die Fibrinolysekaskade. Der Faktor XII wird auch von Mukopolysacchariden aus der Kapsel grampositiver Bakterien aktiviert.

Am **Induktionsmechanismus** der DIC **durch Viren** sind wahrscheinlich Endothelschädigung, Plättchenaktivierung und Antigen-Antikörper-Komplexe beteiligt.

Bei der hämatogenen Aussaat von **Tumorzellen** können Aktivatoren der Gerinnung und Fibrinolyse ins Plasma übertreten. Das Gleiche ist bei großen **Muskelquetschungen** und **Verletzungen** mit Crush-Syndrom der Fall.

Bei entzündlichen und allergischen Gefäßerkrankungen und Kollagenosen bleibt die DIC gewöhnlich kompensiert, beim hämolytisch urämischen Syndrom oft auf die Nierengefäße beschränkt. In seltenen Fällen entwickelt sich die DIC ohne erkennbare Ursache.

Pathophysiologie. Die DIC beginnt mit dem Auftreten von Thrombin und Plasmin im zirkulierenden Blut. Freies Thrombin entsteht, nachdem der Gerinnungsprozess auf dem Extrinsic- oder Intrinsic-Weg die inhibitorischen Mechanismen überwunden hat. Analoges gilt für die Bildung von aktivem Plasmin über die Kontaktaktivierung des Faktors XII oder über die Einschwemmung von Plasminogenaktivator.

Thrombineffekte: Abspaltung der Fibrinopeptide A und B vom Fibrinogen → Bildung von Fibrinmonomeren → Polymerisation der Fibrinmonomeren zu Fibrin → Gerinnselbildung in der Mikro- und Makrozirkulation mit peripherer Ischämie → Ansammlung der Thrombozyten in den Gerinnseln der kleinen Arterien und Arteriolen → Thrombopenie → Fragmentierung der Erythrozyten durch Fibrinstränge in den peripheren Thromben → intravaskuläre Hämolyse.

Plasmineffekte:
- Unvollständige Fibrinolyse der Thromben, zugleich proteolytische Spaltung des Fibrinogens → Hypofibrinogenämie, zirkulierende hochmolekulare Fibrin- und Fibrinogenspaltprodukte → Antithrombinwirkung der Fibrinogenfragmente, Hemmung der Fibrinbildung durch Bildung löslicher Komplexe aus Fibrin(ogen)fragmenten und monomerem Fibrin, Hemmung der Plättchenaggregation durch die Bindung von Fibrin(ogen)fragmenten an die Plättchenmembran → kombinierte Störung der Hämostase.
- Proteolytische Spaltung der Gerinnungsfaktoren V, VIII, IX und XI, die zum Teil schon bei der intravaskulären Gerinnung inaktiviert werden → globale Hämostasestörung durch den zusätzlichen Gerinnungsdefekt.
- Proteolytische Aktivierung des Komplementsystems → komplementinduzierte Plättchenlyse und Freisetzung vasodilatierender und permeabilitätsteigernder Peptide (ergänzt durch Bradykinin, dessen Bildung der Faktor XIIa durch Überführung von Präkallikrein in Kallikrein stimuliert) → Hypovolämie → Hypotonie → Schock.

Das **Thrombin** ist demnach für die **disseminierte Thrombose** und die **ischämische Organschädigung** verantwortlich, das Plasmin für die schwere hämorrhagische Diathese, wirkt aber der Thrombosierung entgegen.

Zum terminalen Schock tragen beide Enzyme bei: das Thrombin durch ischämische Azidose und Hypoxie, das Plasmin über die Freisetzung vasoaktiver Substanzen.

Klinik. Die fulminante DIC geht mit Fieber, Hypotonie, Hypoxie, Azidose und Proteinurie einher und ist klinisch durch die Kombination einer schweren hämorrhagischen Diathese (Haut- und Schleimhautblutungen, Blutungen aus Wunden) mit Thrombosen und ischämischen Dysfunktionen verschiedener Organe (Herz, Lunge, Leber, Nieren, Gehirn) gekennzeichnet. Patienten mit abgeschwächter DIC haben keine lebensbedrohlichen, sondern nur subakute Blutungen und diffuse Thrombosen. In der Regel liegt eine zur DIC disponierende Primärkrankheit (Tab. 7.20) vor.

Diagnostik.

Laborbefunde

Zur Sicherung der Diagnose der DIC ist es notwendig, den Gerinnungs- und Fibrinolyseprozess im Blut zu objektivieren. Pro-

Tabelle 7.20. Krankheitszustände bei DIC

Fulminante DIC	Abgeschwächte DIC	
Geburtshilfliche Komplikationen	Fruchtwasserembolie Plazentalösung retinierter Fetus Eklampsie Abort	kardiovaskuläre Erkrankungen Autoimmunkrankheiten renovaskuläre Erkrankungen Polyzythämie Myelofibrose paroxysmale nächtliche Hämoglobulinurie (PNH) Entzündungsprozesse
Intravaskuläre Hämolyse	hämolytische Transfusionsreaktionen Hämolyse leichteren Grades massive Bluttransfusionen	
Sepsis	gramnegative Erreger (Endotoxin) grampositive Erreger (Mukopolysaccharide)	
Virämien	HIV Hepatitis Varizellen Zytomegalievirus	
Metastasierende Malignome Leukämien	 akute promyelozytäre Leukämie (M-3) akute myelomonozytäre Leukämie zahlreiche andere Leukämien	
Verbrennungen		
Muskelquetschungen, Gewebenekrosen		
Traumen		
Akute Leberkrankheiten	Verschlussikterus akutes Leberversagen	
Prothetische Geräte	LeVeen- oder Denver-Shunt intra-aortale Ballonpumpe	
Gefäßerkrankungen		

thrombinzeit, aPTT und Thrombinzeit sind häufig verlängert, können jedoch durch Thrombin und aktivierte Gerinnungsfaktoren (Xa, IXa) im Patientenplasma normalisiert oder sogar verkürzt werden. Mikrothromben und Schistozyten findet man im Blutausstrich oft, aber nicht regelmäßig. Brauchbare Indikatoren sind in der Reihenfolge ihrer Zuverlässigkeit die nachstehenden plasmatischen Parameter:

- **D-Dimere:** Entstehen als spezifisches Spaltprodukt bei der Einwirkung von Plasmin auf vernetztes Fibrin. Sie beweisen, dass eine intravaskuläre Gerinnung und Fibrinolyse stattgefunden haben (positiv bei 93%).
- **Antithrombin III:** Abfall im Plasma bei 89% als Indiz für Thrombinfreisetzung, da AT III durch Bildung von Thrombin-Antithrombin-Komplexen (TAT) verbraucht wird. Eine TAT-Bestimmung ergibt entsprechend erhöhte Werte.
- **Prothrombinfragment 1 und 2 (PF 1+2):** Wird bei der Bildung des Thrombins vom Prothrombinmolekül abgespalten. Ein Zeichen für exzessive Bildung von Faktor Xa und Thrombin im Blut.
- **Fibrinopeptid A:** Freisetzung bei der Thrombineinwirkung auf zirkulierendes Fibrinogen (erhöhte Werte bei 88%).
- **Plättchenfaktor 4 und β-Thromboglobulin:** Anstieg im Blut beweist prokoagulatorische Plättchenaktivierung.
- **Fibrin(ogen)spaltprodukte (FDP):** Direktes Zeichen der Plasminaktivität im zirkulierenden Blut, wobei die Spaltprodukte aus Fibrinogen oder Fibrin stammen können (positiv bei 75%).
- **Thrombozytenzahl:** Abfall durch Utilisation in den Thromben.
- **Parakoagulation:** Zeigt das Vorliegen löslicher Komplexe aus monomerem Fibrin und FDP an und damit eine Thrombin- und Plasminaktivität. Die Fibrinmonomeren präzipitieren, wenn sie durch Protaminsulfat aus der Bindung an FDP freigesetzt werden.
- **Fibrinogen:** Herabgesetzt durch Fibrinbildung und Fibrinogenolyse, in schweren Fällen auf Konzentrationen unter 50 mg/dl.
- **Plasminogen:** Herabgesetzt durch Umwandlung in Plasmin. Direktes Zeichen der Fibrinolyseaktivierung.
- **Plasmin:** Im Plasma vorhanden. Direktes Zeichen der Fibrinolyseaktivierung.
- **Antiplasmine:** Verminderung von α_2-Antiplasmin und α_2-Makroglobulin durch Neutralisierung von Plasmin. Zunah-

me des Plasmin-α_2-Antiplasmin-Komplexes (PAP). Indirekte Zeichen der Fibrinolyseaktivierung. Erhöhte Antiplasmine zeigen eine ineffektive Fibrinolyse und damit eine Begünstigung der Thrombenbildung an.

Therapie. Bei der fulminanten DIC geht man in der Regel nach folgendem Stufenplan vor:
- **Stufe I:** Behandlung oder Ausschaltung des triggernden Prozesses, weil die DIC dadurch am schnellsten gedrosselt oder beseitigt wird. Bei geburtshilflichen Komplikationen Entleerung des Uterus, bei Sepsis Antibiotika, in jeder Schocksituation Kreislaufstabilisierung durch Volumenersatz etc.
- **Stufe II:** Unterbrechung des intravaskulären Gerinnungsprozesses mit Antithrombinkonzentraten intravenös und niedrig dosiertem Heparin (80–100 IE/kg subkutan alle 4–6 Stunden), das effektiver und risikoärmer ist als hohe intravenöse Heparindosen. Kontraindiziert ist Heparin bei zerebralen Insulten und in den meisten geburtshilflichen Fällen. Wenn die Blutung noch nach einigen Stunden andauert, kann ein Komponentenmangel die Ursache sein.
- **Stufe III:** Komponentenersatz. Vorher Antithrombin-III-Kontrolle. Niedrige Werte sprechen für den Fortgang der DIC. In diesem Fall weiter Heparin und nur fibrinogenfreie Konzentrate (Albumin, Plasmaexpander), gewaschene Erythrozyten und Plättchenkonzentrate zuführen, weil sonst neue Fibrinthromben und plättchenhemmende FDP entstehen. Gerinnungsfaktoren sind zwecklos, denn sie werden durch Plasmin schnell zerstört. Bei normalisiertem AT III ist die Gerinnung gestoppt und die Zufuhr von Blut und Plasma unbedenklich. Sobald die Gerinnung sistiert, hört meistens auch die Fibrinolyse auf.
- **Stufe IV:** Die seltenen Blutungen nach Stop der Gerinnung und Komponentenersatz können durch eine persistierende Fibrinolyseaktivierung bedingt sein. In diesen Fällen ist das Antifibrinolytikum Tranexamsäure indiziert (2 g i.v. alle 8–12 Std.). Zuvor ist die anhaltende Plasminaktivität im Plasma zu verifizieren.

! Bei florider DIC sind Antifibrinolytika streng kontraindiziert, weil sie die Fibrinpräzipitation steigern und dadurch die Ischämie bedrohlich verstärken.

Auch bei früh einsetzender intensiver Therapie gelingt es oft nicht, den letalen Ausgang der schweren DIC abzuwenden.

Die DIC **leichteren Grades** erfordert ebenfalls eine sofortige Behandlung der auslösenden Ursache. Der Gerinnungsprozess kann mit subkutanem Heparin oder mit einer Kombination der Plättchenhemmer Acetylsalicylsäure und Dipyridamol unterbrochen werden. Komponentenersatz ist selten notwendig.

Primäre systemische Hyperfibrino(geno)lyse

Ätiologie und Pathogenese. Die isolierte systemische Aktivierung des fibrinolytischen Systems ist viel seltener als die begleitende oder sekundäre Hyperfibrinolyse bei der DIC. Sie beruht auf der Einschwemmung von Plasminogenaktivatoren in die Blutbahn und kommt bei den gleichen Krankheitszuständen vor wie die DIC, am ehesten bei geburtshilflichen Komplikationen, metastasierenden Prostatakarzinomen und nach kardiochirurgischen Eingriffen mit der Herz-Lungen-Maschine. Regelmäßig wird sie bei der Fibrinolysetherapie induziert. Die nach Neutralisation der Antiplasmine (▶ Kap. 7.1.7) auftretende Plasminämie führt zu einer hämorrhagischen Diathese, die auf folgende Effekte zurückgeht:
- Abfall der Fibrinogenkonzentration durch Fibrinogenolyse
- Entstehung gerinnungs- und plättchenhemmender Fibrinogenspaltprodukte
- proteolytische Zerstörung diverser Gerinnungsproteine, insbesondere der Faktoren V und VIII.

Klinik. Die hämorrhagische Diathese manifestiert sich mit Haut- und Schleimhautblutungen und verlängerten Blutungen aus Wunden, geht aber im Gegensatz zur DIC nicht mit Thrombosen und ischämischer Gewebsschädigung einher und ist deshalb weniger bedrohlich.

Diagnostik.

Laborbefunde

Wie bei der DIC sind Hypofibrinogenämie, Fibrinogenspaltprodukte, Plasminämie und Antiplasminverbrauch nachzuweisen. Im Plasma fehlen aber Fibrinmonomere (keine Parakoagulation) und ein Anstieg von Fibrinopeptid A, D-Dimeren und der Prothrombinfragmente 1 und 2. Außerdem ist das AT III nicht vermindert.

Therapie. Vorrangig ist die Grundkrankheit zu behandeln. Antifibrinolytika sind erst nach sicherem Ausschluss einer DIC einzusetzen, in Grenzfällen mit niedrig dosiertem Heparin kombinieren. Antifibrinolytikum der Wahl ist Tranexamsäure (trans-AMCA), die man der früher verwendeten ε-Aminokapronsäure (EACA) wegen besserer Verträglichkeit vorzieht. Tranexamsäure kann infundiert (10 mg/kg alle 2–6 Std.) oder per os (20–50 mg/kg alle 4–8 Std.) verabreicht werden.

7.6.12 Antikoagulanzientherapie

Antikoagulanzien werden eingesetzt, um die Entstehung und das Wachstum von Thromben zu verhindern. Zu ihnen gehören:
- Inhibitoren der aktivierten Gerinnungsfaktoren
- Vitamin-K-Antagonisten als Hemmstoffe der Gerinnungsfaktorbildung
- Inhibitoren der Thrombozytenfunktion.

Heparine

Heparin ist ein in verschiedenen Geweben vorkommendes natürliches Antikoagulans, das aus einem linearen sulfatierten Polysac-

charid (MG 60.000–100.000) besteht. Bei der Gewinnung aus Schweinemukosa oder Rinderlunge fällt es als heterogenes Gemisch an, dessen Fragmente ein Molekulargewicht von 3.000–30.000 haben. Therapeutisch verwendet werden unfraktioniertes Heparin (UFH) mit einem mittleren Molekulargewicht von 12.000 und niedermolekulares Heparin (LMWH), dessen mittleres MG 5.000 beträgt.

Wirkungsmechanismus

Heparin ist ein indirektes Antikoagulans. Es hat die Funktion eines Katalysators, der die Inaktivierung von Thrombin (Faktor IIa) und Faktor Xa durch Antithrombin III beschleunigt. Zunächst verbindet sich Heparin mit Antithrombin. Das geschieht mit einer Pentasaccharidsequenz innerhalb des Heparinmoleküls, die für die Wirksamkeit des Heparins essenziell ist. Dann nimmt Heparin Kontakt mit Thrombin auf und vermittelt dadurch einen engen Antithrombin-Thrombin-Kontakt, der durch eine enzymatische Reaktion des Thrombins zu einem irreversiblen und gerinnungsinaktiven Thrombin-Antithrombin-Komplex führt. Sobald dieser Komplex gebildet ist, löst sich das Heparin von beiden Reaktionspartnern ab. Auf analoge Weise erfolgt die Inaktivierung von Faktor Xa. Dabei wird in Gegenwart von Ca^{++} am Faktor Xa eine Bindungsstelle für Heparin exponiert, was man erst kürzlich herausgefunden hat. Heparin und Antithrombin können nur freies Thrombin inaktivieren. An Fibrinfasern gebundenes Thrombin geht mit ihnen keine Verbindung ein. Niedermolekulares Heparin kann wegen seiner reduzierten Moleküllänge zusammen mit Antithrombin nur Faktor Xa inaktivieren, erreicht aber auch damit eine gerinnungshemmende Wirkung. Befindet sich der Faktor Xa bereits im Prothrombinase-Komplex, gelingt die Reaktion nicht. Auch ein Komplex aus Heparin und Heparin-Co-Faktor II neutralisiert Thrombin, doch wirkt der Heparin-Co-Faktor II um eine Zehnerpotenz schwächer als Antithrombin.

Heparin hat einen weiteren gerinnungshemmenden Effekt, indem es aus Endothelzellen einen Inhibitor freisetzt, der hemmend in die Gerinnungsaktivierung durch den Gewebsfaktor eingreift.

Anwendung

Unfraktioniertes Heparin (UFH)

Unterbricht den Gerinnungsprozess sofort bzw. setzt die Gerinnbarkeit des Blutes stark herab.

> **Mittel der Wahl bei akuten Venenthrombosen und Thromboembolien, initial auch bei arteriellen Thrombosen und Embolien, um das appositionelle Thrombuswachstum zu hemmen.**

Applikation: intravenös als Bolus von 4.000–8.000 IE danach Dauerinfusion mit 800–1.000 IE/Std. Kontrolle mittels aPTT, die auf das 1,5–2fache des Ausgangswertes steigen sollte.

Die Halbwertszeit beträgt 90 min.

> **! Bei Blutungskomplikationen ist eine schnelle Neutralisation mit Protaminsulfat i.v. möglich.**

Zur **Thromboseprophylaxe** subkutane Low-Dose-Therapie mit 2–3×5.000 IE/Tag, die keine Gerinnungskontrollen erfordert. Bei floriden Thrombosen 3×7.500 oder 2×15.000 IE s.c.

Niedermolekulares Heparin (LMWH)

Optimales Mittel zur **postoperativen Thromboembolieprophylaxe**. Mit seinem Wirkungsprofil hemmt LMWH (low molecular weight heparin) die Thrombinbildung ohne gebildetes Thrombin auszuschalten. Dadurch verursacht es weniger Blutungskomplikationen.

Applikation: periop. 1×3.000 IE/Tag s.c., low dose: 1×100 IE/kg/Tag, high dose: 2×100 IE/kg/Tag.

Die Halbwertszeit beträgt 4 Stunden.

Nebenwirkungen: Blutungen (Vorsicht bei i.m. Injektionen), bei chronischer Anwendung Haarausfall und Osteoporose. Seltene Komplikationen sind Urtikaria mit Fieber. Relativ häufig kommt es zu einer heparininduzierten Thrombopenie geringen Grades (HIT I), durch einen direkten Effekt des Heparins auf die Thrombozyten, die jedoch kein Absetzen der Therapie erfordert. Lebensbedrohlich ist dagegen die seltene HIT II, bei der Immunantikörper vom Typ IgG gegen einen Komplex aus Heparin und Thrombozytenfaktor entstanden sind. Diese Antikörper heften sich mit ihrem Fc-Fragment an die Thrombozytenoberfläche und verursachen nicht nur eine starke Thrombopenie, sondern auch eine Aktivierung der Plättchen, die zur Aggregation und Thrombenbildung mit Gefäßverschlüssen führt. Daran sterben bis zu 30% der Patienten. Heparin auch LMWH müssen sofort abgesetzt werden. Zur sofortigen Thrombininaktivierung sind dann Lepirudin oder Argatroban einzusetzen.

Synthetische Heparinanaloga

Es handelt sich um Pentasaccharide, die der Pentasaccharidsequenz des Heparins ähnlich sind. Sie verbinden sich mit Antithrombin und inaktivieren wie LMWH nur den Faktor Xa.

Fondaparinux (Arixtra®): Wegen vollständiger Bioverfügbarkeit und einer Halbwertszeit von 17 Stunden muss es nur einmal täglich subkutan injiziert werden.

> **Fondaparinux hat kein Antidot, da es mit Protaminsulfat nicht reagiert.**

Indaparinux: Die Substanz bindet an Antithrombin mit so hoher Affinität, dass eine Halbwertszeit von 80 Stunden resultiert. Bioverfügbarkeit und Wirkungsmodus stimmen mit Fondaparinux überein. **Vorteil:** Indaparinux muss nur einmal wöchentlich injiziert werden und könnte beim Vorhofflimmern eine Alternative zu den Coumarin-Derivaten werden. Bisher ist aber erst eine Phase-II-Studie erfolgreich abgeschlossen worden.

Direkte Thrombin-Inhibitoren (DTI)

Diese Antikoagulanzien greifen direkt am aktiven Zentrum des Thrombins an und inaktivieren im Gegensatz zum Heparin auch an Fibrin gebundenes Thrombin.

Parenterale direkte Thrombin-Inhibitoren

Rekombinante Hirudine (Lepirudin, Desirudin): Es sind Polypeptide mit 65 Aminosäuren, die sich fest mit dem katalytischen Zentrum und mit einer Substratbindungsstelle (Exosite 1) des Thrombins verbinden. In den USA ist Lepirudin zu Behandlung der HIT II zugelassen.

> **! Da die Ausscheidung renal erfolgt, müssen sie bei Niereninsuffizienz vorsichtig dosiert werden.**

Die Dosierungskontrolle erfolgt mittels aPTT, die 1,5–2,5fach steigen soll. Bei längerer Anwendung werden Antikörper gebildet, die den Effekt schwächen, mitunter auch zu allergischen Reaktionen führen. Zugelassen für die Therapie der HIT II.

Bivalirudin: Es handelt sich um ein synthetisches Polypeptid aus 20 Aminosäuren, das am Thrombin die gleichen Angriffspunkte hat wie Lepirudin, aber mit 25 Minuten eine sehr kurze Halbwertszeit. Es wird bei der Koronarangioplastie eingesetzt, weil die Gefahr der Nachblutung geringer ist als mit Heparin.

Argatroban: Die Substanz leitet sich vom L-Argenin ab und blockiert das aktive Zentrum des Thrombinmoleküls als univalenter Inhibitor. Die Halbwertszeit beträgt 40–50 Minuten. Dosierungskontrolle mittels aPTT.

Orale direkte Thrombin-Inhibitoren

Ximelagatran und Melagatran: Ximelagatran ist ein neues orales Antikoagulanz, mit dem Wirkungsprofil eines direkten Thrombininhibitors, das auch an Fibrin gebundenes Thrombin inaktiviert. Durch Biokonversion geht es in Melagartan, seine aktive Form, über. Um einen schnellen Wirkungseintritt zu erreichen, wird die Thromboseprophylaxe mit einer subkutanen Injektion von Melagartan (das enteral nicht resorbiert wird) begonnen und mit oralem Ximelagartan fortgesetzt. **Nachteil** beider Präparate ist die **Induktion** eine **Leberfunktionsstörung,** die sich bei 6–10% der Patienten nach 1–6 Monaten in dreifach erhöhten Transaminasenwerten manifestiert.

> **Aufgrund der Nebenwirkung auf die Leberfunktion erfolgte die Zulassung der Ximelgartan-Melagartan-Kombination nur für die Thromboembolieprophylaxe nach Hüftgelenkoperationen. Bei dieser Indikation wird ein besser Schutz erzielt als mit LMWH.**

Orale Vitamin-K-Antagonisten (Cumarinderivate)

Die oral wirksamen Cumarinderivate setzen die Gerinnbarkeit des Blutes herab, indem sie die Plasmakonzentration der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X vermindern. Als Antagonisten des Vitamin K hemmen sie deren terminale γ-Carboxylierung in der Leber, die zur Wirksamkeit notwendig ist. An dieser Reaktion ist reduziertes Vitamin K als Co-Faktor der Carboxylase beteiligt. Es wird dabei in ein Epoxid umgewandelt und anschließend von einer Epoxidreduktase wieder in die reduzierte Form übergeführt. Angriffspunkt der Cumarinderivate ist das reduzierende Enzym. Sie blockieren es und damit das Recycling des Vitamin K.

> **Die Cumarinderivate sind das geeignete Mittel zur Rezidivprophylaxe nach akuten venösen Thromboembolien und zur Langzeitantikoagulation bei Thromboserisiken im arteriellen Bereich (Herzklappenprothesen aus Kunststoff, chronisches Vorhofflimmern).**

Sie senken zwar auch die Plasmakonzentration der Vitamin-K-abhängigen antithrombotischen Proteine C und S, doch wird dieser Effekt durch die Gerinnungshemmung überspielt. Nur bei einem Protein-C-Mangel kann es zu Beginn der Behandlung zu thrombotischen Komplikationen mit Hautnekrosen kommen, weil die Proteine C und S schneller abfallen als die Prokoagulanzien. Eine Thrombosegefahr entsteht nicht, wenn man die Cumarine anfangs mit Heparin kombiniert. Weitere Nebenwirkungen sind Haarausfall, Diarrhöen und Hautallergien.

> **! Bei Überdosierung drohen Blutungen, vor allem der Niere und ableitenden Harnwege, des Nasen-Rachenraumes und des Magendarmtraktes.**
> **Antidot ist das Vitamin K1 (Konakion®), das die Gerinnung aber erst nach Tagen normalisiert. Akute Blutungen können mit PPSB-Präparaten und Bluttransfusionen beherrscht werden.**

Zum Einsatz kommen folgende **Präparate:**

- **Phenprocoumon (Marcumar®):** Tabletten zu 3 mg. Halbwertszeit 5 Tage. Volle Wirkung der Einzeldosis nach 3 Tagen. Die für den gleichen gerinnungshemmenden Effekt notwendige Dosis ist individuell sehr unterschiedlich (0,75–6 mg/Tag) und muss in jedem Einzelfall empirisch ermittelt und regelmäßig überprüft werden.
- **Warfarin (Coumadin®):** Tabletten zu 5 mg. Halbwertszeit 20–60 Stunden.
- **Acenocoumarol (Sintrom®):** Tabletten zu 4 mg. Halbwertszeit 10–24 Stunden, deshalb etwas schwieriger steuerbar. Alternative bei Allergie gegen Phenprocoumon.

Bei der Einnahme von Cumarinderivaten sind folgende **Arzneimittelinteraktionen** zu beachten:

- **Verstärkung der Antikoagulation** durch:
  - nichtsteroidale Antirheumatika
  - Acetylsalicylsäure
  - Clofibrate
  - Breitbandantibiotika (schalten Vitamin K-produzierende Darmbakterien aus)

  - Allopurinol
  - Nortryptilin.
- **Abschwächung der Antikoagulation** durch:
  - Barbiturate
  - Cholestyramin
  - Carbamazepin
  - Spironolakton
  - Kortikosteroide
  - orale Kontrazeptiva
  - Rifampicin
  - Griseofulvin.

Vitamin-K-reiche Ernährung senkt den antikoagulatorischen Effekt.

Zu den vitamin-K-reichen Lebensmitteln gehören Kohl, Hülsenfrüchte, Spinat, Leber, Schweinefleisch, Fisch und einige Käsesorten. Diese müssen nicht gemieden werden, doch ist übermäßiger Konsum störend. Die Patienten darüber informieren und darauf hinweisen, dass gleichbleibende Essgewohnheiten die Dosierung der Cumarinderivate erleichtern.

Laborkontrollen und Standardisierung

Gemessen werden die antikoagulatorischen Effekte der Cumarinderivate mit der Thromboplastinzeitbestimmung. Sie erfasst die Faktoren II, V, VII und X. Die Ergebnisse hängen allerdings von der Empfindlichkeit des verwendeten Thromboplastins ab. Zur quantitativen Auswertung wird die Thromboplastinzeit des Patientenplasmas mit der von verdünntem oder unverdünntem Normalplasma in Relation gesetzt:

Quick-Wert: Er gibt in Prozent die Konzentration eines Normalplasmas an, bei der es die Thromboplastinzeit des Patientenplasmas erreicht. Die Ablesung des Wertes erfolgt an einer mit Plasmaverdünnungen ermittelten Eichkurve. Der **therapeutische Bereich** liegt zwischen **15 und 25%.** Von Thromboplastinchargen muss der Hersteller den internationalen Sensivitätsindex (ISI) bestimmen, aus dem dann im Labor die »International Normalized Ratio« (INR) bestimmt wird. Therapeutische INR-Werte liegen zwischen 2,0 und 3,5. Der anzustrebende Wert variiert mit der Indikation.

Kontraindikationen sind: Magen- und Darmulzera, schwere Leberfunktionsstörungen, Krankheiten mit erhöhter Blutungsbereitschaft, Apoplexie, Retinopathien mit Blutungsrisiko, kavernöse Lungentuberkulose.

Inhibitoren der Thrombozytenfunktion

Acetylsalicylsäure (ASS)

Azetyliert die Cyclooxygenase der Plättchen und inaktiviert damit das für die Synthese des Thromboxan A_2 zuständige Enzym irreversibel. Der Mangel an Thromboxan A_2 hemmt die Aggregation und die Aktivierung der Plättchen. Im Aggregometer bleiben die Kollagen-induzierte und die zweite Welle der ADP-induzierten Aggregation nach der Azetylierung aus, während die Plättchen durch Thrombin unvermindert aggregiert werden. Dem antithrombotischen Effekt der ASS ist die reversible Ausschaltung der Cyclooxygenase in den Endothelzellen entgegen gerichtet, wo das Enzym den Thromboxanantagonisten Prostacyclin synthetisiert. In der Bilanz überwiegt aber die Aggregationshemmung. Aspirin hat sich zur Prophylaxe arterieller Thromboembolien in begrenztem Umfang bewährt und wird auch bei oberflächlichen Thrombophlebitiden eingesetzt. Es verändert die Blutgerinnung nicht und verlängert die Blutungszeit nur wenig. Als **Tagesdosis** werden **100–350 mg** verabreicht, meistens in Kapselform oder mit einem Antazidum kombiniert, um die Magenschleimhaut zu schonen.

Nebenwirkungen: Relativ häufig sind gastrointestinale Beschwerden, die zum Absetzen zwingen. Auch ohne Schmerzen kann es zu einer erosiven Gastritis und zu einem peptischen Ulkus mit starken Blutungen kommen. In der Anfangsphase einer Langzeitbehandlung sollten deshalb Kontrollen auf okkultes Blut im Stuhl durchgeführt werden.

Manifeste und abgeheilte Magen- und Duodenalulzera stellen eine Kontraindikation gegen ASS dar.

Vorsicht ist bei Asthmatikern angezeigt. ASS kann ein nichtallergisches Asthma induzieren. Allergische Hautreaktionen treten selten auf.

Dipyridamol (Persantin®)

Der Phosphodiesterase-Inhibitor steigert den cAMP-Gehalt der Thrombozyten und übt wahrscheinlich auf diese Weise eine aggregationshemmende Wirkung aus. Als Einzeldroge hat Dipyridamol nur einen schwachen Effekt von fraglichem Nutzen. Günstig wird dagegen die Kombination mit ASS (Aggrenox®) beurteilt. Die **Tagesdosis** beträgt **2×250 mg**.

Nebenwirkungen: Die vasodilatierende Wirkung des Dipyridamols kann zu Kopfschmerz, Schwindel und Blutdruckabfall führen. Magen-Darm-Störungen sind selten.

Clopidogrel

Clopidogrel löste wegen geringerer Allergiehäufigkeit das verwandte Präparat Ticlopidin weitgehend ab. Der sehr potente Inhibitor der Thrombozytenfunktion scheint die zur Aggregation notwendige Bindung des Fibrinogens an den GP-IIb/IIIa-Komplex der Plättchenmembran zu verhindern. Er hemmt die Thromboxan-induzierte Plättchenaggregation, ohne die Cyclooxygenase und damit die Prostacyclinsynthese auszuschalten. Allerdings stimuliert er die Bildung und Sekretion des v.-Willebrand-Faktors. Clopidogrel schützt Dialysepatienten vor thrombotischen Shuntkomplikationen besser als ASS und hat sich auch in der Prophylaxe zerebraler Gefäßverschlüsse und Embolien als über-

legen erwiesen. Die volle Wirkung tritt aber erst nach 2–3 Tagen ein. **Tagesdosis 1×75 mg**.

Nebenwirkungen: Gelegentlich Blutungen, gastrointestinale Beschwerden, Neutropenie und allergische Reaktionen.

GP-IIb/IIIa-Inhibitor

Es handelt sich um einen monoklonalen Antikörper, der selektiv den GP-IIb/IIIa-Komplex blockiert und damit sehr wirkungsvoll die Plättchenaggregation hemmt. Die Applikation erfolgt intravenös. Anwendung hauptsächlich zur Aggregationshemmung der Plättchen während der Angioplastie mit Stentimplantation bei frischem Myokardinfarkt.

7.6.13 Thrombolysetherapie

Wirkungsmechanismus

Zur Auflösung von Thromben und Emboli werden verschiedene Plasminogenaktivatoren eingesetzt. Sie diffundieren in das Koagulum und wandeln dort das an die Fibrinfasern adsorbierte Plasminogen in Plasmin um. Zugleich erzeugen sie durch Aktivierung des zirkulierenden Plasminogens eine Plasminämie, so dass der Thrombus von innen und außen proteolytisch angegriffen wird. Als Nebeneffekt entsteht dabei eine Gerinnungsstörung, denn das im Plasma freigesetzte Plasmin spaltet Fibrinogen in gerinnungshemmende Bruchstücke und inaktiviert mehrere Gerinnungsfaktoren. Hinzu kommt eine Störung der Blutstillung, da ein Koagulum, das sich in Gegenwart des Plasminogenaktivators bildet, von ihm durchtränkt und sofort wieder aufgelöst wird. Der Hämostasedefekt manifestiert sich meistens im Bereich frisch verschlossener Wunden, weil deren Gerinnungspfröpfe durch die induzierte Fibrinolyse leicht aufgebrochen werden.

Am günstigsten sind die Lysebedingungen bei frischen Thromben, die überwiegend unvernetztes Fibrin enthalten. Nach der Fibrinstabilisierung durch den Faktor XIIIa lysieren die Thromben, vor allem, wenn sie sich mit Erythrozyten und Detritus aus Leukozyten und Plättchen bedeckt haben. Alte, bindegewebig organisierte Thromben lassen sich nicht mehr auflösen. Die Thromben sollten möglichst nicht älter als 7 Tage sein. Da sich die Thrombusbeschaffenheit manchmal nur langsam ändert, kann die Lyse aber auch noch später gelingen, in Ausnahmefällen nach Wochen und einigen Monaten. Hohe Raten des Blutflusses fördern die Lyse, weil mehr Plasmin an den Thrombus herangeführt wird. Der Aktivator wird wenn möglich direkt über einen Katheter in den Thrombus instilliert.

Fibrinolytika

Die im Handel befindlichen Plasminogenaktivatoren sind im Prinzip wirkungsgleich, unterscheiden sich aber in verschiedenen Eigenschaften und im Preis.

Streptokinase (Streptase)

Streptokinase ist ein Bakterienprotein, das im Komplex mit Plasminogen als Plasminogenaktivator wirkt (▶ Kap. 7.1.7). Es besitzt nur geringe Fibrinaffinität. Als Fremdprotein erzeugt Streptokinase Antikörper, die nach 3 Wochen ihren Gipfel erreichen. Reagiert auch mit den von früheren Streptokokkeninfekten stammenden Antikörpern, die mit der Initialdosis abgesättigt werden. Ist preisgünstig.

Dosierung: Einleitung mit 250.000 IE in 30 min, Erhaltungsdosis 100.000 IE/Std., bei Kurzzeitlyse 1,5 Mill./Std. für 6 Stunden. Halbwertszeit 15 min. Zu hohe Dosen lassen zu wenig Plasminogen für die Plasminbildung übrig.

Nebenwirkungen: Anaphylaktische Reaktionen, passagere Temperaturerhöhung.

Anistreplase (Eminase®)

Der Acyl-Plasminogen-Streptokinase-Aktivator-Komplex (APSAC) besteht aus Streptokinase und einem chemisch modifizierten Plasminogen, das dem Komplex eine etwas höhere Fibrinaffinität und eine verlängerte Halbwertszeit (60 min) vermittelt. Besitzt Antigencharakter. Teurer als Streptokinase.

Dosierung: Kurzzeitlyse mit 30 mg in 5 min.

Nebenwirkungen: Wie bei Streptokinase.

Urokinase

Humaner nichtantigener Plasminogenaktivator, der aus der Gewebekultur fetaler Nierenparenchymzellen oder gentechnologisch gewonnen wird. Besitzt geringe Fibrinaffinität, aber höhere Affinität zum fibringebundenem als zum freien Plasminogen. Die Halbwertszeit beträgt 18 min. Teurer als APSAC.

Dosierung: Initial 4400 IE/kg in 10 min, Erhaltungsdosis 4400 IE/kg stündlich für maximal 24–48 Stunden.

Nebenwirkungen: Vorübergehender Transaminasenanstieg, selten Urtikaria, Temperaturerhöhung nur ausnahmsweise. Keine Antikörperbildung, kann deshalb wiederholt angewendet werden.

Alteplase (Actilyse®)

Humaner nichtantigener Plasminogenaktivator vom Gewebetyp, der gentechnologisch hergestellt wird (rt-PA). Besitzt moderate Fibrinaffinität und führt weniger zur Fibrinogenolyse als Streptokinase und Urokinase. Keine Antikörperbildung, selten allergische Reaktionen. Halbwertszeit 4 min. Kosten wie bei Urokinase. Dosierung: Initialer Bolus 10 mg, danach 90 mg in zwei Stunden. Beim Myokardinfarkt 15 mg Bolus, 0,75 mg/kg über 30 min und 0,5 mg/kg über 60 min [max 100 mg].

Anwendung der Fibrinolytika

Indikationen: Tiefe Beinvenenthrombosen, Lungenembolien, akuter Herzinfarkt, periphere arterielle Thrombosen und Embolien, Verschlüsse zerebraler Gefäße (A. cerebri media, A. basilaris).

Überwachung der Therapie: Unerlässlich ist eine fortlaufende klinische Beobachtung des Patienten und die routinemäßige Kontrolle der Vitalwerte. Auf Reperfusionsphänomene ist besonders am Herzen und am Gehirn zu achten. Zur Laborkontrolle genügt die Thrombinzeit. Sie wird durch die entstehenden Fibrinogenspaltprodukte verlängert und sollte auf das 1,5–5-fache des Ausgangswertes ansteigen.

Eine Stunde nach Beendigung der Lyse ist mit Heparininfusionen fortzufahren (1000 IE/Std.), um eine Rethrombosierung zu verhindern.

Kontraindikationen:
- Chirurgische Eingriffe innerhalb der letzten 10 Tage, Punktion nicht komprimierbarer großer Gefäße, schwere Traumen, kardiopulmonale Reanimation.
- Gastrointestinale Blutungen in den letzten 3 Monaten.
- Schwere Hypertonie (diastolischer Blutdruck >110 mmHg).
- Aktive Blutung oder hämorrhagische Diathese, orale Antikoagulanzientherapie.
- Hohes Alter (>75 Jahre).
- Vorausgegangene zerebrovaskuläre Insulte.

7.6.14 Vaskuläre hämorrhagische Diathesen

Definition. Den vaskulären hämorrhagischen Diathesen wird eine Blutungsneigung zugeordnet, wenn sie sich nicht auf qualitative oder quantitative Plättchendefekte, Gerinnungsstörungen oder einen Mangel an v.-Willebrand-Faktor zurückführen lässt.

Ätiologie und Pathogenese. Als Ursachen kommen Anomalien der Gefäße selbst oder der sie stützenden Strukturen in Betracht. Über die Pathogenese der meisten Formen ist nur wenig bekannt.

Diagnostik. Da es keine zuverlässigen Tests für die vaskuläre Funktion gibt, basiert die Diagnose auf den klinischen Fakten und auf dem Ausschluss anderer hämostatischer Defekte.

Therapie. Die therapeutischen Möglichkeiten sind begrenzt. Sie beschränken sich auf die Ausschaltung erkennbarer Ursachen.

Mechanische Purpura

Ursachen. Auslösender Faktor ist ein erhöhter Gefäßinnendruck, der mit einer Wandschwäche kombiniert sein kann.

Vorkommen. An Hals und Nacken nach starkem Husten oder Erbrechen, als orthostatische Purpura bei venöser Abflussbehinderung und bei der Purpura Majocchi, die mit einer pigmentierten Dermatose der Unterschenkel verbunden ist.

Allergische Purpura

Ursachen. Durch Immunmechanismen induzierte aseptische Vaskulitis der Arteriolen und Venolen mit Schwellung und Degeneration der Endothelzellen.

Vorkommen. Häufigste Form ist die überwiegend bei Kindern auftretende **Purpura Schönlein-Henoch**, der in der Regel ein **Infekt der oberen Luftwege** vorausgeht. Sie beginnt mit Fieber, Kopfschmerz und Abgeschlagenheit und befällt Haut, Gastrointestinaltrakt, Gelenke und häufig auch die Nieren. Die kutanen Manifestationen sind Purpuraeffloreszenzen, Ekchymosen und ein urtikarieller makulopapulöser Ausschlag, vorwiegend am Gesäß und an den Streckseiten der Extremitäten. An den Gelenken kommt es zu Schmerzen und Schwellungen, im Magen-Darm-Bereich zu Koliken, selten zu Invaginationen, Diarrhöen oder Blutungen. Die Nierenbeteiligung äußert sich in einer Herdnephritis, die nur in wenigen Fällen in eine progrediente diffuse Glomerulonephritis übergeht. Im Bereich der Gefäßläsionen sind immunhistologisch IgA-Niederschläge nachzuweisen. Mit welchem Antigen das IgA reagiert, ist ungeklärt. Im Blut können IgA und Eosinophile vermehrt sein. Meistens kommt es innerhalb weniger Wochen zur Spontanremission, nicht selten aber zu Rezidiven. Glukokortikoide lindern Gelenk- und Abdominalsymptome. Auf Haut- und Nierenläsionen haben sie wenig Einfluss.

Fälle von allergischer Purpura wurden auch bei **Allergie** gegen **Nahrungsmittel, Medikamente, Chemikalien** und **Insektengifte** beschrieben. Exogene Kausalfaktoren sind aber nur selten zu eruieren.

Atrophische Purpura

Senile Purpura

Neigung zu Hämatomem und Ekchymosen im Alter, bevorzugt an den Streckseiten der Unterarme und Hände. Hier ist die Vulnerabilität der kleinen Venen durch die Atrophie des subkutanen Gewebes gesteigert.

Steroidpurpura

Blutungsneigung an Unterarmen, Händen und Unterschenkeln durch Atrophie des perivaskulären Kollagens und der Epidermis. Kommt bei einer Langzeittherapie mit Glukokortikoiden undbeim Cushing-Syndrom vor.

Skorbut

Perifollikuläre Hämorrhagien und ödematöses, blutendes Zahnfleisch, bei Kindern subperiostale Hämatome. Die Ursache ist ein Vitamin-C-Mangel, der die Kollagensynthese in der Kapillarwand und im perivaskulären Gewebe beeinträchtigt.

Purpura bei Infektionskrankheiten

Eine vaskuläre Purpura kommt bei diversen Infektionen mit Bakterien, Viren, Rikettsien und Protozoen (Malaria, Toxoplasmose) vor und kann mit einer disseminierten intravaskulären Gerin-

nung kombiniert sein. Die Gefäßschädigung entsteht durch die Organismen selbst, ihre Toxine oder durch Immunkomplexe.

Hereditäre Purpuraformen

Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (Osler-Rendu-Weber-Syndrom)

Definition. Dominant erbliche Erkrankung mit angiomatösen Teleangiektasien an Haut, Schleimhäuten und inneren Organen, die häufig zu Blutungen und sekundärer Anämie führen. Kapillaren und Venolen sind infolge abnorm dünner Wände an umschriebenen Stellen stark dilatiert und geschlängelt, neigen zur Ruptur und zur Bildung arteriovenöser Anastomosen.

Klinik. Die typischen Teleangiektasien bilden erhabene, rötliche Knötchen von Stecknadelkopfgröße bis zu 3 mm Durchmesser, die unter Glasspateldruck erblassen. Purpuraeffloreszenzen und Ekchymosen treten nicht auf. Die Teleangiektasien befinden sich hauptsächlich an den Handflächen, am Rumpf, an Lippen, Zahnfleisch, Gaumen und Nasenschleimhaut, aber auch im Gastrointestinal-, Respirations- und Urogenitaltrakt sowie in der Retina und im Gehirn. In der Lunge, im Gehirn und in der Retina können sich arteriovenöse Fisteln entwickeln. Die ersten Teleangiektasien entstehen im Kindesalter. Beim Erwachsenen werden sie zahlreicher und beginnen zu bluten. Häufigstes Symptom sind Nasenblutungen (80%), daneben kommen gastrointestinale Blutungen und Hämoptysen vor. Chronische Blutverluste lassen eine Eisenmangelanämie entstehen, falls das Eisen nicht substituiert wird.

Therapie. Zur Blutstillung eignet sich die Elektrokoagulation. Eine kausale Therapie gibt es nicht.

Purpura bei hereditären Bindegewebeerkrankungen

Zu nennen sind das Ehlers-Danlos-Syndrom (Typ IV), das Pseudoxanthoma elasticum, das Marfan-Syndrom und das Fabry-Syndrom. Die Blutungstendenz beruht bei diesen Krankheiten auf einem Mangel an Stützgewebe im Bereich der Gefäße oder auf einer defekten Interaktion des abnormen Gefäßkollagens mit den Plättchen.

Verschiedene Formen

Purpura simplex

Harmlose, auf die Haut beschränkte Neigung zu Petechien und kleinen Ekchymosen, die meistens nur an den Beinen auftreten. Betroffen sind überwiegend weibliche Adoleszenten und junge Frauen. Die Blutungstendenz kann während der Menstruation exazerbieren. Vereinzelt wurde ein familiäres Vorkommen beobachtet.

Purpura durch autoerythrozytäre und DNA-Sensibilisierung

Schmerzhafte, mit einem Erythem verbundene Ekchymosen, denen lokaler Juckreiz oder ein Brennen vorausgeht. Betroffen sind fast ausschließlich Frauen mittleren Alters.

Patientinnen mit einer Sensibilisierung gegen die eigenen Erythrozyten haben in der Regel vor der Purpura ein größeres Trauma oder eine Operation durchgemacht, das zur Sensibilisierung geführt haben könnte. Die meisten von ihnen sind psychisch auffällig, neigen zu Hysterie, Depression und Angstzuständen, so dass man auch von einer psychogenen Purpura gesprochen hat. Das Vorhandensein einer Überempfindlichkeit gegen die eigenen Erythrozyten lässt sich aber mit positiven Kutantests beweisen.

Purpura bei Fettembolie

Das 24–72 Stunden nach großen Knochen- oder Fettgewebeverletzungen auftretende Fettemboliesyndrom geht mit Tachykardie, Dyspnoe, Hypoxie, zentralnervösen Symptomen und oft mit einer an Brustkorb und Armen lokalisierten Purpura einher. Wahrscheinlich kommt die Schädigung der Hautkapillaren überwiegend durch eine Verstopfung mit Fetttropfen zustande.

Purpura bei Amyloidose

Besonders bei dem durch monoklonale L-Ketten verursachten Typ AL. Man sieht kleine Hämatome im Bereich der Stirn und Wangen bei völlig normalem Gerinnungsstatus.

8 Krankheiten des Immunsystems

8

8.1 Immunität

Immunität

Angeborene Immunität

Komponenten und Mechanismen
- Epithelbarriere
- Elimination eingedrungener Mikroben
- Komplementsystem
- Entzündungsreaktion
- Abwehr von Virusinfektionen durch Interferon
- Abwehr durch natürliche Antikörper
- Infektabwehr durch natürliche Killerzellen

Adaptive Immunität

Komponenten
- Antigenpräsentierende Zellen
- dendritische Zellen
- Makrophagen
- B-Lymphozyten
- Immunologische Effektorzellen
- CD4+-T-Helferzellen
- Zytotoxische CD8+-T-Zellen
- Antikörper-bildenden B-Zellen

Formen der Immunantwort
- Zelluläre Immunantwort
- Humorale Immunantwort

Gedächtniszellen

Immunologische Toleranz

8.1.1 Angeborene Immunität

Definition. Die angeborene Immunität schützt den Körper durch ein ständig einsatzbereites und sofort wirksames angeborenes Abwehrsystem (innate immunity) vor Krankheitserregern.

Komponenten und Mechanismen

Epithelbarriere

Haut und Schleimhäute bilden mit ihrem dichten Epithel eine **mechanische Schranke** für Mikroorganismen. Sie produzieren außerdem **Abwehrstoffe,** die an ihrer Oberfläche wirksam werden:
- Fettsäuren (Haut)
- Lysozyme (Speichel, Schweiß, Tränen)
- Pepsin (Darm)
- antibakterielle Peptide (Defensine an der Haut und im Darmtrakt, Cryptidine im Dünndarm).

Zusätzlichen Schutz gibt die **normale Flora** nichtpathogener Bakterien an den meisten epithelialen Oberflächen, indem sie pathogene Keime verdrängt, ihnen Nährstoffe entzieht und bakterizide Substanzen absondert.

Elimination eingedrungener Mikroben durch Phagozytose

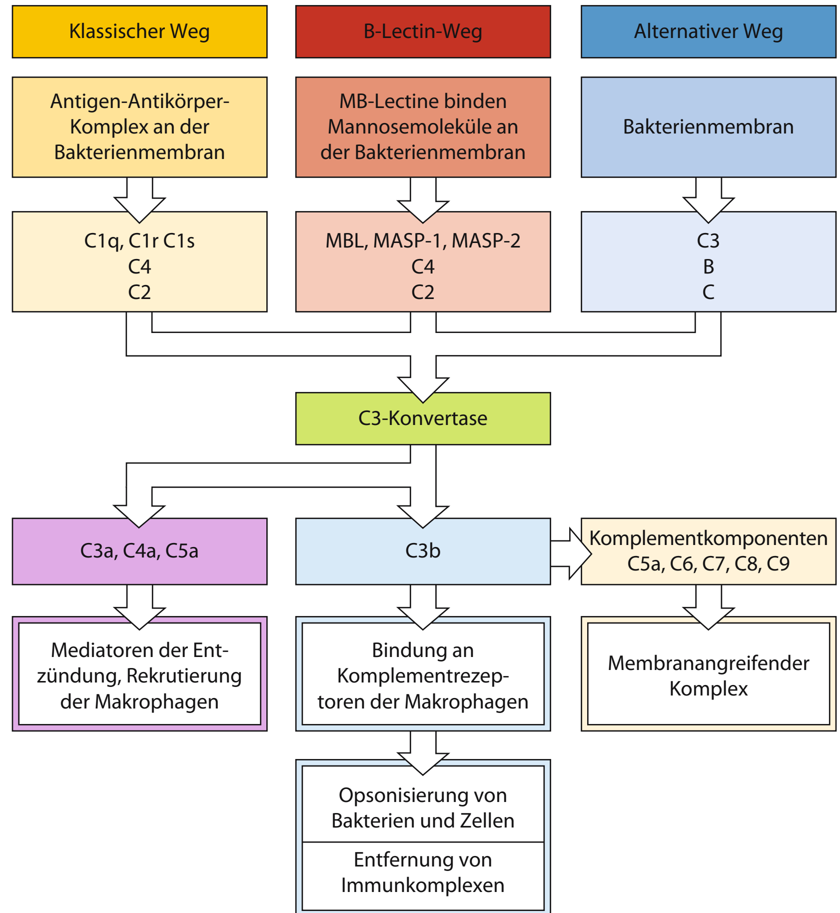
Mikroorganismen denen es gelungen ist, die Epithelbarriere zu überwinden, werden größtenteils durch **Makrophagen** und **neutrophile Granulozyten** abgefangen. Sie werden an bestimmten sich wiederholenden Oberflächenstrukturen, sog. PAMPS (pathogen-associate molecular patterns) erkannt, an passende Mannose- oder Scavengerrezeptoren der Leukozyten gebunden, **phagozytiert** und **intrazellulär abgetötet.** Die Makrophagen sind als Abwehrzellen bereits vor Ort und langlebig, Neutrophile wandern aus den Blutgefäßen ein gehen nach Zerstörung der Erreger schnell zugrunde (bei massiver Invasion unter Eiterbildung).

Das Komplementsystem

Als Komplement bezeichnete man ursprünglich einen hitzelabilen Serumfaktor, der sich bei der Abtötung einiger Bakterien durch Antikörper als unentbehrlich erwies. Im Laufe von Jahrzehnten wurde gezeigt, dass es sich beim Komplement um ein **System** aus zahlreichen **Plasmaproteinen** handelt, die ein wichtiges Instrument der spezifischen und unspezifischen Abwehr darstellen. Es sind die klassischen **Komplementkomponenten C1–C9** und die **Faktoren B, D** und **MBL.** Die Aktivierung wird durch die Bindung eines Komplementfaktors an die Oberfläche von Bakterien eingeleitet. Dieser Faktor nimmt enzymatische Aktivität an und setzt eine **proteolytische Kaskade in Gang,** bei der aus jeder Komponente 2 Spaltprodukte entstehen. Das größere (b-Fragment) setzt als Protease den Spaltungsprozess fort, das kleinere (a-Fragment) entfernt sich und wirkt bei der Infektabwehr mit (▶ unten). **Endprodukt** der Komplementaktivierung ist ein **membranangreifender Proteinkomplex,** der Bakterien durch Perforation ihrer Membran abtötet.

Die **Aktivierung des Komplementsystems** kann auf **3** unterschiedlichen **Wegen** erfolgen, die aber in eine gemeinsame Endstrecke einmünden (◘ Abb. 8.1):
- **Klassischer Weg:** Die Komplementbindung wird entweder durch ein Antikörpermolekül vermittelt, das am Bakterium haftet und nimmt in diesem Fall an einer adaptiven Immunreaktion (▶ unten) teil. Oder sie findet direkt an der pathogenen Oberfläche statt und induziert eine angeborene Immunreaktion. Der zuerst gebundene Komplementfaktor C1 besteht aus 3 Komponenten: C1q, C1r, C1s (◘ Abb. 8.2). Die Komponente C1q hat 6 kugelförmige, als Bindungsstellen dienende Köpfe und einen kollagenartigen Stiel. Im Bereich der Gabelung liegen die Proenzyme C1r und C1s. Bei der Bindung von C1q an die Bakterienoberfläche wird C1r autokatalytisch aktiviert und aktiviert seinerseits C1s, das C4 in C4a und C4b und C2 in C2a und C2b spaltet. C4b und C2b vereinen sich an der Oberfläche des Pathogens zur C3-Konvertase, die größere Mengen von C3 in C3a und C3b spaltet. Vom entstehenden C3b wird der Hauptteil an die Bakterienoberfläche gebunden, wo er als Opsonin wirkt, d.h. die Phagozytose und Zerstörung des Bakterium, durch Makropha-

Abb. 8.1. Aktivierungswege und Effekte des Komplementsystems (Erläuterungen im Text)



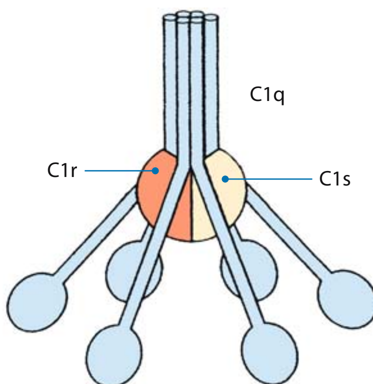


Abb. 8.2. Der C1-Komplex des Komplements (C1q, C1r, C1s = Komplementfaktoren)

gen vermittelt. Der übrige Teil leitet durch Spaltung von C5 in C5a und C5b zur Bildung des membranangreifenden Komplexes über.

- **MBL-Weg:** Das Mannan-bindende-Lectin (MBL) ist ein Plasmaprotein, das sich an Mannosereste auf der Mikrobenoberfläche heftet und in analoger Weise wie C1q das Komplementsystem aktiviert. MBL ist mit 2 zunächst inaktiven Serinproteasen (MASP1, MASP2) assoziiert, die nach der Bindung des MBL an den Erreger aktiviert werden und mit der Spaltung der Komponenten C4 und C2 die C3-Konvertase C4bC2b entstehen lassen.
- **Alternativer Weg:** Er wird durch C3(H_2O), ein partiell hydrolysiertes C3, eingeleitet, das im zirkulierenden Blut in schwacher Konzentration spontan entsteht und sich mit dem Plasmafaktor B verbindet. Der Faktor B wird dann vom Faktor D, einer Protease, in Ba und Bb gespalten. Das Fragment Bb bleibt an C3(H_2O) gebunden. Dieser BbC3(H_2O)-Komplex ist eine lösliche C3-Konvertase und spaltet C3 in C3a und C3b. Freies C3b wird schnell eliminiert. Etwas gelangt jedoch an Zelloberflächen und vereint sich dort mit Faktor B, der

wiederum durch die Protease D in Bb und Ba gespalten wird. Es entsteht ein Komplex aus C3b und Bb, der durch den Faktor P stabilisiert wird und die definitive C3-Konvertase des alternativen Wegs darstellt. Sofern sich der Komplex C3bBb an körpereigenen Zellen bildet, wird er durch diverse regulatorische Faktoren (CR1, DAF, MCP und H) schnell inaktiviert.

Wirkstoffe des Komplementsystems: Die kleinen Fragmente C3a, C4a und C5a binden an unterschiedliche Komplementrezeptoren von Makrophagen, dendritischen Zellen, Neutrophilen Mastzellen und B-Zellen. Sie stimulieren die Phagozytose, induzieren die Kontraktion glatter Muskelzellen, erhöhen die Gefäßpermeabilität und bewirken die Expression von Adhäsionsmolekülen am Endothel. Das große Fragment C3b vermittelt die Phagozytose durch Makrophagen und auf diesem Weg auch die Elimination von Immunkomplexen. Alle genannten Fragmente haben proinflammatorische Wirkung und vermitteln dadurch die wichtige entzündliche Abwehrfunktion des Komplementsystems.

8

Die terminalen Komplementfaktoren C5b bis C9 lösen keine entzündliche Reaktion aus, sondern bilden den membranangreifenden Komplex, der gezielt Bakterien abtötet. Er entsteht, indem sich 5b mit C6, C7, C8 und 10–16 C9-Molekülen zu einem zylinderförmigen Komplex assoziieren, der die bakterielle Zellmembran aufreißt.

Genetische Defekte von Komplementfaktoren: Patienten mit C3-Mangel leiden regelmäßig an pyogenen Infektionen durch Steptococcus pneumoniae und Neisseria meningitidis und häufig an Kollagenkrankheiten. Der Mangel an C1q disponiert zur viralen und bakteriellen Infektion und ist fast immer mit einem systemischen Lupus erythematodes assoziiert. Auch Patienten mit C4-Mangel neigen zum SLE. Das Auftreten von Autoimmunkrankheiten bei Mangel an Komplementfaktoren wird unterschiedlich gedeutet. Plausibel erscheint es als Folge ungenügender Elimination von zirkulierenden Autoimmunkomplexen.

Entzündungsreaktion durch Zytokine aus Makrophagen

Manche Erreger stimulieren Makrophagen nicht nur zur Phagozytose, sondern auch zur Sekretion proinflammatorischer Zytokine. Ein wichtiges Beispiel sind gramnegative Bakterien mit Lipopolysacchariden (LPS) in der äußeren Membran. Sie werden im Plasma vom LPS-bindenden Protein (LBP) bedeckt und zum Makrophagenrezeptor CD14 transportiert. Sobald dieser den Erreger gebunden hat, assoziiert er sich mit dem transmembranen Rezeptor TLR-4 (Toll-like receptor 4), der die Sekretion von **Tumornekrosefaktor-α (TNF-α)** und weiteren Zytokinen induziert. Der zweite Rezeptor heißt Toll-like weil ein analoger Rezeptor schon bei der Fruchtfliege existiert. Das pleiotrope Interleukin TNF-α aktiviert das Gefäßendothel, steigert die Gefäßpermeabilität und damit den Eintritt von Plasmaproteinen (Komplementfaktoren, Immunglobulinen und Blutzellen: Neutrophile, Monozyten und Lymphozyten) am Entzündungsherd. Dadurch entsteht Fieber und bei systemischer Freisetzung ein septischer Schock.

Weitere von aktivierten Makrophagen freigesetzte Zytokine tragen durch entzündungsfördernde Effekte zur **unspezifischen Infektabwehr** bei:

- **Interleukin-1 (IL-1):** Pleiotrop. Aktiviert Gefäßendothel, bewirkt lokale Gewebedestruktion und steigert den Zugang für Effektorzellen. Induziert Fieber und die Produktion von IL-6.
- **Interleukin-6 (IL-6):** Induziert Fieber und in der Leber die Produktion der Akute-Phase-Proteine (CRP, MB-Lectin, Surfactans A und D, Serumamyloidprotein, Fibrinogen).
- **Interleukin-8 (IL-8):** Chemotaktischer Faktor, der Neutrophile, Basophile und T-Zellen an den Ort der Entzündung lenkt.
- **Interleukin-12 (IL-12):** Aktiviert NK-Zellen und stimuliert die Differenzierung von CD4-T-Zellen.
- **Chemokine:** Es handelt sich um diverse chemotaktische Faktoren, die hauptsächlich Monozyten und Neutrophile zum Entzündungsherd dirigieren.

Abwehr von Virusinfektionen durch Interferon

Viele Zelltypen produzieren nach einer Infektion mit doppelsträngigen RNA-Viren Interferon-α und Interferon-β. Beide Interferone werden sezerniert und binden an Interferonrezeptoren infizierter und nicht infizierter Zellen. Das Signal der Rezeptoren bewirkt über die Transkription verschiedener Gene, dass mehrere Proteine, mit inhibierender Wirkung auf die Virusvermehrung gebildet werden. Eines der Proteine, das Enzym Oligoadenylatsynthetase, zerstört die Virus-RNA. Die Interferone bahnen auch die Immunreaktion gegen die Viren an, indem sie die für die Antigenpräsentation benötigten MHC-I-Moleküle hochregulieren. Schließlich aktivieren die Interferone natürlich Killerzellen zur Abtötung der infizierten Zellen.

Abwehr durch natürliche Antikörper

In der Milz gebildete **B-Lymphozyten** mit dem **Marker CD5,** bilden ohne Mitwirkung von T-Lymphozyten Antikörper von restriktiver Spezifität, die hauptsächlich gegen die Polysaccharidkapsel gerichtet sind und stehen bei einer Infektion ohne Immunisierungsprozess zur Verfügung (▶ Kap. 7.1). Etwa 10% der zirkulierenden T-Lymphozyten haben einen γ/δT-Zellrezeptor und exprimieren weder CD4 noch CD8 als Co-Faktoren. Sie reagieren deshalb nicht mit MHC-Molekülen antigenpräsentierender Zellen. Einige erkennen intakte Proteine, andere Lipide, Kohlenhydrate oder Nukleotidreste. Die Antikörperbildung erfolgt schneller als bei α/βT-Zellen. Die γ/δT-Zellen bilden verschiedene Zytokine und scheinen vor bestimmten Mikroben zu schützen.

Infektabwehr durch natürliche Killerzellen

Die Killerfunktion ist hauptsächlich gegen **virusinfizierte Körperzellen** gerichtet und wird von aktivierenden Rezeptoren ausgeübt. Inhibierende Rezeptoren, die an den Oberflächenmolekülen der MHC-Klasse I angreifen, unterdrücken den Killereffekt voll-

ständig. Sie verlieren ihre Schutzwirkung jedoch, wenn die Zellen infolge der Infektion nur noch wenige MHC-Moleküle der Klasse I exprimieren.

8.1.2 Adaptive Immunität

Definition. Schutz gegen Krankheitserreger durch einen antigenspezifischen Zellklon, der sich nach dem ersten Antigenkontakt entwickelt und durch Gedächtniszellen langfristig wirksam bleibt. Teilweise aktiviert dieser Zellklon die auch bei der angeborenen Immunität wirksamen Abwehrmechanismen.

Komponenten

Träger der adaptiven Immunität sind auf der einen Seite die **antigenpräsentierenden Zellen,** zu denen **dendritische Zellen, Makrophagen** und **B-Lymphozyten** gehören. Auf der anderen Seite sind es die **immunologischen Effektorzellen,** darunter die **CD4+-T-Helferzellen** mit den Typen Th1- und Th2-Zellen, die **zytotoxischen CD8+-T-Zellen** und die **Antikörper-bildenden B-Zellen** (► Kap. 7.1.).

Formen der Immunantwort

Man unterscheidet zwischen **zellulärer** und **humoraler Immunantwort.** Erstere wird von T-Zellen und Makrophagen ausgeführt, letztere von zirkulierenden Antikörpern, deren Quelle die B-Zellen sind. Beide Antworten sind in ihrem Aktivierungsmechanismus miteinander verknüpft und treten häufig gemeinsam auf.

Aktivierung des adaptiven Immunsystems

Antigenpräsentation

Zuerst wird antigenes Material von antigenpräsentierenden Zellen aufgenommen und proteolytisch gespalten. Dabei anfallende Peptide werden dann im Verbund mit neu gebildeten MHC-Molekülen der Klasse I oder II an die Zelloberfläche transportiert, um von spezifischen T-Zellen erkannt werden zu können. Die 3 Typen antigenpräsentierender Zellen haben ihre Besonderheiten:

- **Dendritische Zellen:** Dieser durch lange Fortsätze gekennzeichnete Phagozytentyp ist der wichtigste Vertreter. Er entstammt der myeloischen Progenitorzelle des Knochenmarks und wandert auf dem Blutweg in die Gewebe aus. Nur im unreifen Zustand können die dendritischen Zellen phagozytieren. Sie sind hauptsächlich oberflächennah lokalisiert, unter dem Epithel der Haut (Langerhans-Zellen) und der Schleimhäute. Nach der Antigenaufnahme wandern sie in die regionalen Lymphknoten aus, wo sie sesshaft werden, ihre Fähigkeit zur Phagozytose verlieren und unter Prozessierung der aufgenommen Proteine zu antigenpräsentierenden Zellen ausreifen. Peptide aus phagozytierten Mikroorganismen und Proteinen exprimieren sie zusammen mit MHC-Molekülen der Klasse I und II. Mit MHC-I-Molekülen werden vor allem Peptide aus Virusproteinen exprimiert. Am Standort im lymphatischen Gewebe kommen die dendritischen Zellen mit den rezirkulierenden T-Zellen in engen Kontakt.
- **Makrophagen:** Als Phagozyten von Fremdmaterial dienen sie sowohl der angeborenen als auch der erworbenen Immunität. Antigene Peptide aus phagozytierten Proteinen koppeln und präsentieren die Makrophagen hauptsächlich mit MHC-II-Molekülen. Sie müssen dazu aber durch das phagozytierte Material in einen höheren Aktivitätszustand versetzt werden.
- **B-Lymphozyten:** Mit ihrem spezifischen Immunglobulinrezeptor binden sie das dazu passende Antigen. Zur Bildung eines Antikörper-produzierenden Zellklons müssen die B-Lymphozyten aber noch von spezifischen T-Helferzellen aktiviert werden. Das geschieht folgendermaßen: Der Antigen-Antikörper-Komplex an der äußeren Membran wird ins Zellinnere aufgenommen (internalisiert) und der Proteolyse unterworfen. Peptide aus dem Antigen werden dann mit MHC-Molekülen der Klasse II assoziiert und an der Zelloberfläche verankert, wo sie von antigenspezifischen T-Helferzellen erkannt werden können. Es handelt sich um eine sehr selektive Antigenpräsentation.

Aktivierung der T-Zellen

Dazu bedarf es außer der Bindung des T-Zellrezeptors an den präsentierten Komplex aus antigenem Peptid und MHC-Molekül einer Co-Stimulation, die im Kontakt weiterer Oberflächenmoleküle besteht. Bei der Aktivierung der CD4+-T-Zellen muss das Antigen an MHC-Moleküle der Klasse II gebunden sein. Zur Co-Stimulation verbinden sich B7 der antigenpräsentierenden Zelle und CD28 der T-Zelle. Eine zusätzliche Co-Stimulation erfolgt zwischen dem CD40-Liganden auf der T-Zelle mit dem Oberflächenmolekül CD40 auf der antigenpräsentierenden Zelle. Die CD8+-T-Zellen werden nur von antigenen Peptiden aktiviert, die ihnen mit MHC-Molekülen der Klasse I präsentiert werden. Dazu und zur notwendigen Co-Stimulation sind nur dendritische Zellen befähigt. In manchen Fällen müssen die dendritischen Zellen simultan mit naiven CD4+Zellen reagieren, um eine ausreichende Co-Stimulation der CD8+-T-Zellen zu erreichen.

Mit der Aktivierung gehen die naiven T-Zellen in armierte T-Zellen und zur klonalen Expansion über. Sie produzieren dazu den Wachstumsfaktor Interleukin 2 (IL-2) und exprimieren für diesen einen Rezeptor, so dass eine autokrin stimulierte Proliferation ablaufen kann.

Aus den aktivierten CD4+-T-Zellen gehen 2 Typen von T-Helferzellen hervor: Th1- und Th2-Zellen. Welche Faktoren die Differenzierung bestimmen, ist nicht genau bekannt. Die Art des Antigens dürfte eine Rolle spielen. Th1-Zellen stimulieren eine zelluläre, Th2-Zellen die humorale Immunantwort.

Zelluläre Immunantwort

Aktivierte Makrophagen

Zunächst binden armierte Th1-Zellen an die antigenen Peptide, die zusammen mit MHC-Molekülen der Klasse II von Makro-

phagen präsentiert werden. Die Th1-Zellen werden dadurch zur Sekretion von Interferon γ stimuliert, das die Makrophagen stark aktiviert. Die Makrophagen antworten mit der Sekretion von Interleukin 1 (IL-1) und wirken mit diesem Zytokin stimulierend auf die Th1-Zellen zurück. So kommt es zur Proliferation hochaktiver Makrophagen, die phagozytierte Erreger besser zerstören und einen Infektionsherd leichter bereinigen können. Wenn es ihnen nicht vollständig gelingt, proliferieren die Makrophagen weiter und bilden Granulome, was besonders deutlich bei der Tuberkulose zu beobachten ist, wo die Makrophagen die Form von Epitheloidzellen annehmen und teilweise nekrotisieren. Die Immunantwort durch Makrophagen wird auch als zelluläre Reaktion vom verzögerten Typ bezeichnet, weil sie einige Tage in Anspruch nimmt.

Die durch Makrophagen vermittelte zelluläre Immunreaktion kann durch regulatorische CD4+-T-Zellen gedämpft werden. Dieser spezialisierte Zelltyp exprimiert als Besonderheit den Transkriptionsfaktor FOXP3. Er wird durch Antigene aktiviert. Ob seine Suppressorfunktion antigenspezifisch ist, erscheint fraglich. Die Suppressionswirkung kommt wenigstens teilweise durch Zellkontakt zustande, ergänzt durch die Sekretion von IL-10 und TGF-β, die hemmend auf die Aktivität von Th1-Zellen einwirken. Im Experiment an Mäusen kam es bei Mutationen des FOXP3-Gens zum polyendokrinen Syndrom.

Zytotoxische CD8+-T-Zellen

Diese Effektorzellen töten keine Krankheitserreger, sondern prinzipiell nur Zellen, d.h.:

- mit Viren und anderen Erregern infizierte Zellen
- allogene Zellen (Transplantatabstoßung)
- antigen gewordene autologe Zellen, zu denen auch Tumorzellen gehören können.

Der Marker CD8 beschränkt ihre Reaktionsfähigkeit auf Peptide, die mit MHC-Molekülen der Klasse I präsentiert werden. Bis auf die Erythrozyten exprimieren alle Körperzellen an ihrer Oberfläche MHC-I-Moleküle, assoziiert mit Peptiden, die beim Eiweißabbau in den Zellen anfallen. Sie stellen Autoantigene dar, doch werden autoreaktive Zellen bei der Entwicklung der T-Lymphozyten im Thymus und später in der Peripherie weitgehend ausgeschaltet (► Kap. 7.1). Zellen mit fremden antigenen Peptiden und MHC-I-Molekülen an ihrer Oberfläche werden nur von armierten CD8+-T-Zellen angegriffen. Diese haben zuvor mit dem gleichen Peptid an dendritischen Zellen reagiert und eine Co-Stimulation erhalten(► oben).

Nach Kontaktaufnahme entleeren die CD8+-T-Zellen an der Oberfläche der Zielzellen ihre Granula, die zytotoxische Substanzen enthalten. Eine davon, das Perforin, erzeugt eine Pore, durch die 3 verschiedene Proteasen, die sog. Granzyme, ins Zellinnere eindringen und den Zelltod herbeiführen. Die Abtötung antigener Zellen kann auch über den FAS-Liganden erfolgen, den aktivierte CD8+-T-Zellen exprimieren. Er verbindet sich mit dem Fas-Rezeptor der Zielzellen und induziert durch Fragmentierung der DNA einen programmierten Zelltod (Apoptose). Von einer getöteten Zelle lösen sich die CD8+-T-Zellen ab und greifen weitere Zellen an. Ihren Eigenschaften entsprechend, werden sie als zytotoxische T-Zellen bezeichnet und ihre Reaktionen als zellvermittelte Zytotoxizität.

Humorale Immunantwort

Der zweite Weg, auf dem adaptive Immunität erzeugt wird, ist die Bildung humoraler Antikörper, die im Blut und durch die Gewebe zirkulieren und auch in die Sekrete gelangen. Im Rahmen der adaptiven Immunität sind es antigenspezifische Antikörper. Die weniger spezifischen dienen der angeborenen Immunität (► Kap. 8.1.1).

Aktivierung der B-Lymphozyten

Im ► Kapitel 7.1 wurde die Entwicklung der B-Zellen, die Struktur der Antikörper und der Übergang der B-Zellen in die Antikörper-sezernierenden Plasmazellen beschrieben. Es sei wiederholt, dass im Genom jeder B-Zelle die Spezifität des von ihr gebildeten Antikörpers festgelegt ist. Daher entspricht der riesigen Vielfalt spezifischer Antikörper die gleiche Vielfalt von B-Lymphozyten. Der erste Antigenkontakt reifer, aber noch naiver B-Zellen findet im lymphatischen Gewebe statt. Wenn sie den Antigen-Antikörper-Komplex internalisiert haben, werden sie zu Lymphoblasten. Zur klonalen Expansion und zur Differenzierung in Plasmazellen bedürfen die Blasten noch der Aktivierung durch T-Helferzellen. Zuständig sind die Th2-Helferzellen, denen die B-Zellen Peptide aus dem Antigen mit MHC-Molekülen der Klasse II präsentieren. Durch den Antigenkontakt werden die Th2-Zellen aktiviert und sezernieren die Zytokine IL-4, IL-5, IL-10 und TGF-β (transforming growth factor β). Das sind die Effektormoleküle, die den Lymphoblasten den nötigen Reifungs- und Differenzierungsschub geben. IL-4 stimuliert die Sekretion von IgE und IgG, IL-5 die Sekretion von IgA und die Produktion von Eosinophilen. IL-4, IL-10 und TGF-b üben einen antagonistischen Effekt auf IL-2 und INF-γ aus und supprimieren die Aktivierung von Makrophagen durch Th1-Zellen.

Funktionen der Antikörper

Als Komponenten der adaptiven Immunität fallen den spezifischen Antikörpern hauptsächlich folgende Aufgaben zu:

- **Lokale Protektion gegen Mikroorganismen:** IgA in den Sekreten bindet Mikroorganismen und verhindert oder erschwert deren Eindringen in den Organismus.
- **Opsonisierung extrazellulärer Bakterien:** Antikörperbindung an die Bakterienmembran → Komplementaktivierung und Fixierung von Komplementproteinen am Antikörpermolekül → Phagozytose und Abtötung der so präparierten Bakterien durch Neutrophile und Makrophagen, die sich mit Fc- oder CR3-Rezeptoren an die Bakterienmembran heften.
- **Antikörpervermittelte komplementabhängige Zytotoxizität:** Bindung spezifischer Antikörper an Viren, Mikroorganismen oder Fremdzellen → komplette Komplementaktivie-

rung mit Ausbildung des zytolytischen Komplexes C5b-9 (englisch membrane attack complex) → Zytolyse.
- **Antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität:** Antikörperbindung an Parasiten (vorzugsweise IgE), Fremdzellen oder Tumorzellen → Anheftung von Monozyten, Makrophagen, NK-Zellen oder eosinophiler Leukozyten (bei Parasiten) an die Fc-Region der Antikörper mittels Fc-Rezeptoren → Abtötung der Zielzellen nach Perforation ihrer Zellmembran.
- **Neutralisierung zirkulierender Toxine:** Schutz gegen giftige Bakterienprodukte (z.B. Botulinusantitoxin). Passive Immunisierung.

Gedächtniszellen (memory cells)

Zu den fundamentalen Eigenschaften des adaptiven Immunsystems gehört es, dass bei der primären Immunantwort Klone von T- und B-Zellen gebildet werden, die langlebig sind und im Fall eines erneuten Kontaktes mit dem gleichen Krankheitserreger eine schnellere und intensivere Abwehrreaktion bewirken. Diese sog. Gedächtniszellen gewährleisten dauerhaft verbesserten Schutz oder vollständige Immunität. Bei jeder Vakzination werden sie gebildet.

Gedächtnis-T-Zellen

Bei der primären Immunantwort kommt es zur Expansion spezifischer Effektor-T-Zellen, die das Pathogen zerstören. Die meisten dieser Zellen sind relativ kurzlebig und verschwinden, wenn die Abwehrreaktion beendet ist. Es bleibt aber ein Klon spezifischer Gedächtniszellen zurück, die schon bei der primären Armierung der T-Zellen abgezweigt werden und etwas veränderte Oberflächenmoleküle aufweisen. Es sind kleine ruhende Zellen, die ihren Standort im lymphatischen Gewebe haben. Es ist möglich, dass sie dort durch residuale kleinste Antigenmengen immer wieder stimuliert werden. Gegenüber den primär vorhandenen naiven T-Zellen gleicher Spezifität sind sie erheblich zahlreicher. Beim sekundären Antigenkontakt treten sie in Aktion.

Gedächtnis-B-Zellen

Bei der primären Immunantwort auf den ersten Antigenkontakt werden zunächst nur Antikörper vom Typ IgM sezerniert, später auch solche vom Typ IgG. Der zweiten Exposition mit dem gleichen Antigen folgt in kürzerem Zeitabstand eine viel intensivere sekundäre Immunantwort, weil das Antigen jetzt auf eine große Zahl antigenspezifischer Gedächtniszellen trifft. Die von diesen gebildeten Plasmazellen sezernieren kein IgM, sondern hauptsächlich IgG, daneben auch IgA und IgE. Gedächtnis-B-Zellen zirkulieren weiter durch die lymphatischen Gewebe, sind langlebig und produzieren spezifische Antikörper von hoher Antigenaffinität. Diese Antikörper fangen viele Erreger, insbesondere Viren, schon an den Eintrittspforten des Körpers ab und erzeugen Immunität.

Immunologische Toleranz

Unter immunologischer Toleranz versteht man die Eigenschaft des Immunsystems, körpereigene Strukturen weder mit Antikörpern noch mit reaktiven Immunzellen anzugreifen. Wenn es im Krankheitsfall doch geschieht, spricht man von Autoimmunität oder Autoaggression. Da alle Immunreaktionen von T-Zellen ausgehen, kommt es darauf an, autoreaktive T-Zellen nicht entstehen zu lassen bzw. sie unwirksam zu machen.

Im ► Kap. 7.1 wurde im Abschnitt über die Entwicklung der T-Lymphozyten dargelegt, dass T-Zellen mit starker Bindungskraft (Avidität) für körpereigene Antigene (Selbstantigene) pränatal im Thymus eliminiert werden. Dieser Vorgang trägt am meisten zur immunologischen Toleranz bei. Aus dem Thymus gelangen jedoch T-Zellen in Umlauf, die eine mittlere oder schwache Avidität zu Selbstantigenen besitzen. Da es erfahrungsgemäß nur selten zu Autoimmunkrankheiten kommt, muss es in der Peripherie Mechanismen geben, durch die sie inaktiviert oder eliminiert werden.

Autoreaktive T-Zellen mit schwacher Antigenavidität können dadurch inaktiviert oder tolerant werden, dass bei ihrer Antigenbindung an dendritische Zellen die zur Aktivierung notwendige Co-Stimulation ausbleibt.

Gefährlicher erscheinen autoreaktive zytotoxische CD8+-T-Zellen mit einer mittelgradigen Avidität für Selbstantigene, die ja alle Körperzellen exprimieren. Sie werden jedoch von neuerdings nachgewiesenen CD8+-Suppressor-T-Zellen ausgeschaltet. Dieser Zelltyp erkennt autoreaktive CD8+-T-Zellen mittlerer Antigenavidität an HLA-E-Molekülen, die diese an ihrer Oberfläche exprimieren, und zerstört sie. Die HLA-E-Moleküle gehören zur MHC-Klasse I. Sie erscheinen auch an der Oberfläche von aktivierten CD8+-Zellen mit mittlerer Avidität für Fremdantigene. Indem sie ebenfalls von den Suppressorzellen eliminiert werden, bleiben nur die CD8+-T-Zellen mit hoher Avidität gegen das Fremdantigen übrig, was die Abwehr begünstigt.

Wahrscheinlich entstehen Autoimmunkrankheiten wie multiple Sklerose, Typ-1-Diabetes und rheumatoide Arthritis, wenn die Kontrolle durch CD8+-Suppressorzellen verloren gegangen ist. Methoden zur Aktivierung von diesen Zellen auf dem HLA-E-abhängigen Weg könnten zu neuen therapeutischen Möglichkeiten führen, ohne dass man das provozierende Antigen kennen müsste.

8.2 Allergie

Allergie

Allergische Grundphänomene
- Sensibilisierung
- Allergische Sofortreaktion (Anaphylaxie)
- Allergische Spätreaktion
- Chronische allergische Entzündung
- Zytotoxische allergische Raktionen
- Allergische Immunkomplexreaktionen
- Zellvermittelte allergische Reaktionen

▼

Allergiediagnostik
Anamnese
Klinische Manifestationen
Hauttests zur Bestimmung der Allergenspezifität von IgE-Antikörpern in vitro
- RAST (Radioallergosorbenttest)
- EAST (Elisaallergosorbenttest)

Provokationstests
Laboruntersuchungen
Allergische Krankheitszustände
Allergische Rhinitis
Allergisches Asthma
Nahrungsmittelallergie
Arzneimittelallergie
Allergische Hautreaktionen
- Urtikaria und Angioödem
- Hypersensitivitätsvaskulitis
- Atopische Dermatitis (Neurodermitis diffusa, endogenes Ekzem)
- Allergische Kontaktdermatitis
- Insektenstichallergie

Anaphylaktischer Schock

8

8.2.1 Allergische Grundphänomene

Definition. Unter Allergie versteht man eine abnorme immunologische Reaktivität gegenüber harmlosen Substanzen, die bei den meisten Personen nicht zu symptomatischen Immunreaktionen führen.

Ätiologie.
Genetische Disposition: Die **erbliche Veranlagung** zur Allergie wird als **Atopie** bezeichnet. Evident ist sie nur bei den allergischen Formen der Rhinitis und des Asthma bronchiale sowie bei einigen allergischen Hauterkrankungen (atopische Urtikaria und Dermatitis).

> **Kennzeichen der Atopie sind familiäres Vorkommen und pathogene Immunreaktionen durch Antikörper vom Typ IgE.**

Genetische Determinanten werden auch bei Allergien gegen Nahrungsmittel, Arzneimittel und Insektengifte angenommen, obwohl diese Manifestationen der Allergie oft keine Erblichkeit erkennen lassen. Vielleicht spielen noch nicht erfasste Strukturvarianten des HLA-Systems eine disponierende Rolle.

Allergene: Antigene die bei individueller Empfänglichkeit allergische Reaktionen hervorrufen, werden Allergene genannt. Chemisch handelt es sich meistens um **einfache** oder **zusammengesetzte Proteine,** seltener um Polysaccharide. **Allergencharakter** besitzen auch zahlreiche **niedermolekulare Substanzen.** Sie heißen **Haptene,** weil sie kovalent an Proteinmoleküle gebunden werden müssen, um eine Immunantwort auslösen zu können. Allergene besitzen eine große Vielfalt. Nach dem Eintrittsmodus in den Körper lassen sich folgende **Kategorien** unterscheiden:
- **Inhalationsallergene:** Hautschuppen und Haare von Tieren, Federn, Hausstaub, Milben, Schimmelpilze, Pollen von Blumen, Gräsern, Bäumen und Getreidearten, Mehle, enzymhaltige Waschmittel, Arzneimittelstäube, Aerosole mit allergenen Proteinen, Kolophonium, Isozyanate, Platinsalze etc.
- **Ingestionsallergene:** Fleisch, Fisch, Krabben, Hummer, Milch, Molkereiprodukte, Eier, Mais, Tomaten, Früchte, Kakao, Pharmaka etc.
- **Kontaktallergene:** Wolle, Seide, Kunststoffe, Latex, Leder, Pflanzen, Metalle, Chemikalien, Pharmaka etc.
- **Invasionsallergene:** Insektengift, Impfstoffe, Pharmaka etc. Die Immunreaktionen mit IgE und Eosinophilen gegen Parasiten (Askariden, Trichinen) sind nicht an eine Atopie gebunden.

Pathogenese der allergischen Reaktionen

Sensibilisierung

Jede allergische Reaktivität wird durch eine **spezifische Immunisierung** gegen das induzierende Allergen erworben. Dieser als Sensibilisierung bezeichnete Prozess findet beim ersten Zusammentreffen mit einem Antigen statt und verläuft klinisch symptomlos. Er führt dazu, dass spezifische Antikörper und/oder immunologische Gedächtniszellen bereitgestellt werden, die mit dem Antigen in Reaktion treten, wenn es erneut in den Körper gelangt oder nach Abschluss der Sensibilisierung noch vorhanden ist. Im Falle einer Allergie treten dabei Symptome auf, die vom Grad der Sensibilisierung sowie von der Art und der Lokalisation der Immunantwort abhängig sind. Die besondere **Reaktionsweise** vieler **Allergiker** äußert sich darin, dass sie gegen Allergene überwiegend **Antikörper der Klasse IgE** bilden, die sonst nur bei der Immunabwehr von Helminthen in Erscheinung treten. Dieser Antikörpertyp bewirkt einen sehr hohen Grad der Sensibilisierung, weil sich die IgE-Moleküle an den mediatorreichen Gewebemastzellen und Basophilen langfristig festsetzen und sie bei Allergenkontakt in die Allergen-Antikörper-Reaktion einbeziehen (s. unten). Induziert wird die IgE-Synthese durch Interleukin 4, ein von aktivierten TH2-Helferzellen sezerniertes Zytokin. Normale Individuen scheinen auf Allergene überwiegend mit TH1-Zellen anzusprechen. Dieser Helferzelltyp bewirkt hauptsächlich die Bildung von Immunglobulinen der Klasse IgG, die nur selten allergische Symptome hervorrufen. Außerdem sezernieren TH1-Zellen Interferon-γ, das neben anderen Effekten die IgE-Synthese unterdrückt. Für die gesteigerte IgE-Produktion der Allergiker könnte von Bedeutung sein, dass TH2-Zellen neben IL-4 ein Zytokin (IL-10) mit supprimierender Wirkung auf die INFγ-Produktion der TH1-Zellen bilden. Ein weiteres Sekretionsprodukt der TH2-Zellen ist IL-5. Es führt durch Stimulation der eosinophilen Progenitorzellen zur Eosinophilie und aktiviert die ausgereiften Eosinophilen, die ebenso wie die Mastzellen zu Effektoren der allergischen Reaktion werden, da sie

toxische und entzündungsfördernde Inhaltsstoffe ausschütten. Ohne IgE-Beteiligung verläuft die Sensibilisierung bei der allergischen Kontaktdermatitis, die generell von Haptenen induziert wird. Diese dringen als kleine Moleküle leicht in die Haut ein, verbinden sich mit einem Carrierprotein zum Vollantigen und werden dann von den subepithelial gelegenen dendritischen Langhans-Zellen aufgenommen und passenden T-Helferzellen präsentiert. Dabei handelt es sich um Th1-Zellen, die eine Immunantwort rein zellulären Typs induzieren.

Allergische Sofortreaktion (Anaphylaxie)

Sie kommt durch **schnell wirkende Mediatoren** zustande, die das Allergen aus IgE-sensibilisierten Gewebemastzellen und Basophilen freisetzt. Um die Mastzellen zu aktivieren, muss das Allergen mindestens 2 benachbarte IgE-Moleküle an der Zelloberfläche überbrücken. Das Aktivierungssignal entsteht wahrscheinlich durch ein Zusammenrücken der IgE-Rezeptoren in der Zellmembran. Es bewirkt, dass sich die zytoplasmatischen Speichergranula nach außen entleeren, zu deren Inhalt die präformierten Mediatoren **Histamin, Adenosin, Tryptase, Heparin** sowie **chemotaktische Faktoren für Eosinophile und Neutrophile** gehören. Weitere Aktivierungseffekte sind die rasche Neubildung und **Sekretion zusätzlicher Mediatoren** aus **Phospholipiden der Zellmembran** (Plättchenaktivierungsfaktor [PAF], Prostaglandin D_2, Leukotriene C_4, D_4 und E_4, HETEs, Leukotrien B4) und die **Freisetzung zytotoxischer Sauerstoffderivate** ($O2^-$, H_2O_2, OH^-). Über den IgE-Rezeptor stimuliert, sezernieren die Mastzellen auch diverse Zytokine (IL-3, IL-4, IL-5, IL-6). Mit diesen unterschiedlichen Substanzgruppen greifen die Mastzellen teils in die Frühphase, teils in die Spätphase der IgE-vermittelten allergischen Reaktionen ein.

An der **Frühreaktion** sind in erster Linie **Histamin, Plättchenaktivierungsfaktor PAF, Leukotriene, Prostaglandin D_2** und **Kinine** beteiligt, die von der Tryptase aus Plasmaproteinen abgespalten werden. **Haupteffekte** dieser Substanzen sind **Vasodilatation, Permeabilitätssteigerung der kleinen Blutgefäße mit Flüssigkeitsaustritt ins Gewebe, Kontraktion der glatten Muskulatur, Stimulation der Schleim- und Drüsensekretion** und **Reizung von Nervenenden.**

Folgende **klinische Symptome** können daraus resultieren:
- Blutdruckabfall bis zum Kreislaufschock
- Urtikaria (Abb. 8.3)
- Angioödem
- Hautjucken und -brennen
- Niesen, Augentränen sowie Spasmen und Verschleimung der Bronchien.

In der Regel verschwinden die akuten Symptome innerhalb einer Stunde, da die frühen Mediatoren im Gewebe ziemlich schnell abgebaut werden und keine Läsionen hinterlassen. Parallel zur Reaktion mit den IgE-besetzten Mastzellen aktiviert das Allergen bei jeder Reapplikation auch die spezifischen Th2-Gedächtniszellen des sensibilisierten Organismus und regt sie zur Proliferation und Zytokinsekretion an. Auf diese Weise kommt es zu beschleunigter und verstärkter Neubildung von allergenspezifischem IgE. Das Allergen reagiert mit den Th2-Zellen aber nicht direkt, sondern muss ihnen wieder von den antigenpräsentierenden Zellen zugeführt werden, die dazu einige Zeit benötigen.



Abb. 8.3. Urtikaria mit geröteten erhabenen Quaddeln (aus Lexikon Medizin. Springer, Berlin 2004)

Allergische Spätreaktion

Sie manifestiert sich erst **mehrere Stunden nach** einer abgeklungenen **Sofortreaktion,** ohne dass eine erneute Allergenexposition stattgefunden hat. Die späte Reaktion ist meistens intensiver und **dauert erheblich länger** als die frühe, stellt aber kein obligatorisches Phänomen dar. Das Auftreten beider Reaktionen lässt sich am besten bei **Provokationstests mit Allergenen** verfolgen, z.B. beim Intrakutan- und Inhalationstest. Auch die Spätreaktion ist IgE-abhängig, weist aber im Gewebe schon zelluläre Elemente auf. Am Ort der Allergeneinwirkung sammeln sich Eosinophile, Basophile, Lymphozyten und Monozyten an und geben der allergischen Reaktion ein **entzündliches Gepräge.** Für diese zelluläre Infiltration sind von den Mastzellenmediatoren hauptsächlich die chemotaktischen Faktoren für Eosinophile und Neutrophile, der PAF und die Zytokine verantwortlich. Nach ihrer Aktivierung setzen Eosinophile und Neutrophile zytotoxische Substanzen frei, die zur Gewebeschädigung führen und damit den Entzündungsprozess unterhalten. Glukokortikoide können weder die Mastzellendegranulation noch die Sofortreaktion verhindern. Sie unterdrücken lediglich die Spätreaktion, was deren entzündlichen Charakter unterstreicht.

Chronische allergische Entzündung

Bei allergischer Rhinitis, allergischem Asthma und atopischer Dermatitis führt die langdauernde intermittierende Allergenex-

position zu einem chronischen allergischen Entzündungsprozess, an dem vor allem Eosinophile, Monozyten und Makrophagen beteiligt sind. Akute Symptome werden dann nicht mehr allein durch IgE-vermittelte Mastzellendegranulation ausgelöst, sondern auch durch diverse unspezifische Reize, gegen die sich auf dem Boden der Entzündung eine **Überempfindlichkeit** entwickelt. Hinzu kommt, dass Mastzellen durch Toxine aus Eosinophilen direkt degranuliert werden können.

Die Chronizität der allergischen Entzündung ist wahrscheinlich in erster Linie auf die anhaltende Sekretion von Zytokinen seitens der Th-Zellen, Mastzellen und mononukleären Zellen zurückzuführen.

Einige Zytokine und PAF senken die Reizschwelle für die Mediatoren der Sofortreaktion (z. B. für Histamin) schon bevor Gewebeveränderungen eingetreten sind.

Zytotoxische allergische Reaktionen

Die beteiligten Antikörper gehören in der Regel den Klassen IgG oder IgM an. Sie zerstören Zellen, an denen sich Allergene oder Haptene festgesetzt haben. Das kann auf zweierlei Weise geschehen. Zum einen durch Fixierung und vollständige Aktivierung des lytischen Komplementsystems, zum anderen indem die Antikörper mit ihrem Fc-Segment Makrophagen oder NK-Zellen an die Zielzellen binden, die dann der Phagozytose oder Lyse anheimfallen. Solche zytotoxischen allergischen Reaktionen manifestieren sich hauptsächlich in zytopenischen Blutbildveränderungen.

Allergische Immunkomplexreaktionen

Antigen-Antikörper-Komplexe, die bei der humoralen Immunantwort entstehen und als lösliche Immunkomplexe im Blut zirkulieren können, richten gewöhnlich keinen Schaden an, da sie normalerweise vom Monozyten-Makrophagen-System schnell aus der Zirkulation eliminiert werden. Die Phagozyten besitzen dazu spezifische Rezeptoren für die Fc-Komponenten der Antikörper und für die Komplementkomponenten, die an den meisten Immunkomplexen haften. Von großen Immunkomplexen, die sich bei annähernd äquivalenten Konzentrationen von Antigenen und Antikörpern der Klassen IgM, IgG und IgA bilden, geht jedoch Gefahr aus. Derartige Komplexe können sich ubiquitär im Bereich der postkapillaren Venolen ablagern und Entzündungsreaktionen auslösen. Das geschieht vor allem, wenn sie in Mengen anfallen. Durch partielle Komplementaktivierung an den adsorbierten Immunkomplexen kommt es zur Freisetzung der Komplementfragmente C3a, C4a und C5a, die eine Entzündungsreaktion in Gang setzen. Sie degranulieren Gewebemastzellen und Basophile, steigern die Gefäßpermeabilität, kontrahieren glatte Muskelzellen und locken chemotaktisch Neutrophile an. Die Neutrophilen phagozytieren die Immunkomplexe, setzen danach durch Sekretion oder Zerfall lysosomale Fermente und weitere Entzündungsmediatoren frei, die zu Endothelläsionen, fibrinoider Nekrose, Thrombose und Hämorrhagien führen.

Lokale Reaktion: Injiziert man einem sensibilisierten Individuum mit zirkulierenden Antikörpern das Allergen lokal, kommt es an der Applikationsstelle durch Immunkomplexbildung zu einer umschriebenen nekrotisierenden Entzündung, dem sog. **Arthus-Phänomen.**

Generalisierte Reaktion: Klassisches Beispiel für eine generalisierte allergische Immunkomplexreaktion ist die **Serumkrankheit**, die nach einmaliger oder wiederholter Injektion eines Fremdserums vorkommt (Diphtherieantitoxin vom Pferd, heterologes Antithymozytenglobulin). Das zirkulierende Antigen wird nach mehreren Tagen mit langsam steigenden Antikörpermengen konfrontiert, mit denen es im Antigenüberschuss kleine, später große pathogene Immunkomplexe bildet, die sich in den Gefäßen niederschlagen. Die **klinischen Manifestationen** der Serumkrankheit sind **Fieber, urtikarielle oder morbilliforme Hauteruptionen, Arthralgien, Lymphknotenschwellungen und Albuminurie.** Sie bilden sich vollständig zurück, wenn das Antigen eliminiert ist.

Vaskulitis: Eine Immunkomplexkrankheit stellt auch die durch Pharmaka, Mikroorganismen oder Autoantigene induzierte **Hypersensitivitätsvaskulitis** dar, eine entzündliche Affektion der Venolen, die mit neutrophilen Infiltraten, Leukoklasie, Gewebsdestruktionen, Fibrinoidbildung und Blutextravasaten einhergeht. Sie befällt am häufigsten die **Haut,** kann aber auch **generalisiert** auftreten.

Zellvermittelte allergische Reaktionen (Allergie vom verzögerten Typ)

Sie gehen von **allergenspezifischen T-Helferzellen** aus, die keine Antikörperbildung, sondern entzündliche Infiltrate aus Makrophagen und Monozyten induzieren. Ein typisches Beispiel ist die **Tuberkulinreaktion**, die bei sensibilisierten Personen nach einigen Tagen zur umschriebenen Hautinfiltration mit Rötung und Schwellung führt (Abb. 8.4). Zum rein zellulären allergischen



Abb. 8.4. Positive Tuberkulinreaktion am Unterarm (aus Lexikon Medizin. Springer, Berlin 2004)

Reaktionstyp gehört hauptsächlich die Kontaktdermatitis (► unten). Bei der Reapplikation trifft das Allergen auf spezifische Th1-Zellen, die durch den Sensibilisierungsprozess entstanden sind. Es muss diesen Gedächtniszellen aber erneut durch antigenpräsentierende Zellen offeriert werden, bevor sie aktiv werden können. Der Zeitbedarf für diesen Vorgang und die anschließende Proliferation der mononukleären Effektorzellen hat zur Folge, dass die allergischen Hautmanifestationen erst 2–3 Tage nach dem Allergenkontakt in Erscheinung treten. Dagegen binden die IgE-Antikörper an den Mastzellen das Allergen direkt und entfalten ihre aktivierende Wirkung innerhalb von Minuten oder wenigen Stunden.

8.2.2 Allergiediagnostik

Anamnese

Bei der Allergensuche ist nach einem Zusammenhang der allergischen Erscheinungen mit Pflanzen, Nahrungsmitteln, Medikamenten, kosmetischen Präparaten, Farben, Freizeitbeschäftigungen, beruflichen Expositionen oder einem Arbeitsplatzwechsel zu fahnden.

Saisonabhängiges Auftreten der Symptome im Frühjahr oder Herbst spricht für Luftpollen als Ursache, eine Exazerbation der Beschwerden in der Nacht und am Morgen für Allergie gegen Hausstaubmilben.

Allergische Erkrankungen in früheren Lebensjahren weisen auf eine allergische Diathese hin, die bei familiärem Vorkommen eine erbliche Grundlage hat.

Klinische Manifestationen

Zu den **allergieverdächtigen Symptomen** gehören juckende Hautausschläge, generalisierte Ödeme, Bindehautreizungen, Rhinorrhoe, Niesen, Husten, Kurzatmigkeit mit pfeifendem Atem und Durchfälle. Diese Erscheinungen können allerdings auch nichtallergische Ursachen haben und bedürfen der weiteren Abklärung.

Hauttests

Nachweis der IgE-vermittelten Sofortreaktion

Das zu testende Allergen löst 15–20 Minuten nach der Einbringung in die Haut eine Quaddel-Erythem-Reaktion aus, wenn die Mastzellen mit allergenspezifischem IgE besetzt sind. An der Kontaktstelle entsteht ein scharf begrenztes Ödem mit gerötetem Saum. Der Durchmesser der Effloreszenz ist ein Maß für die Intensität der Reaktion. Simultan werden eine Histaminlösung (zum Nachweis der Reaktivität der Haut) und das Lösungsmittel des Allergens (zum Ausschluss unspezifischer Effekte) mitgetestet. Auf die Ablesung einer Spätreaktion nach 8 Stunden wird verzichtet, weil nur die Sofortreaktion diagnostisch relevant ist. Zur Anwendung gelangen 2 Methoden:

- **Pricktest (Stichtest):** Zuerst wird ein Tropfen der unverdünnten Allergenlösung auf die Haut gebracht. Danach sticht man mit einer Spezialnadel durch den Tropfen hindurch in die Haut ein. Analog wird mit einer 1%igen Histaminlösung und dem Lösungsmittel des Allergens verfahren. Spezielle Applikatoren erlauben die gleichzeitige Testung mehrerer Allergene.
- **Intrakutantest:** Die Allergenapplikation erfolgt durch intrakutane Injektion von 0,02 ml einer 1:1000 oder stärker verdünnten Allergenlösung. Zur Kontrolle werden gleiche Volumina Pufferlösung und 0,01%ige Histaminlösung injiziert. Die Sensitivität ist 100 bis 1000-mal größer als die des Pricktests. Dafür kommen systemische Reaktionen und falsch positive Resultate häufiger vor.

Epikutantest zum Nachweis der Kontaktallergie

Dieser Allergietyp ist IgE-unabhängig und führt ausschließlich zu einer zellulären Spätreaktion (◘ Abb. 8.5a–d). Der natürlichen Exposition entsprechend werden die Testallergene blockweise mit einem beschichteten semipermeablen oder Okklusivpflaster für 48 Stunden auf die Haut gebracht. Die Ablesung erfolgt 72–96 Stunden nach der Applikation des Pflasters. Dabei sind 2 Reaktionsformen zu unterscheiden:

- **Allergische Reaktion:**
  - schwach positiv (1+): Erythem, Infiltration aus diskreten Papeln
  - stark positiv (2+): Erythem, Infiltration, Papeln, Bläschen
  - extrem positiv (3+): intensives Erythem, Infiltration, zusammenfließende Bläschen
  - fraglich bis zweifelhaft: Schwaches diffuses Erythem.
- **Irritative Reaktion:** Unspezifische nichtallergische Hautreaktion, gekennzeichnet durch variable Veränderungen, wie trockene, zerknitterte Oberflächentextur (Seidenpapierstruktur), Verfärbungen (Kobaltblau, Chromatgelb), homogenes oder fleckförmiges Erythem ohne Infiltration und Papeln, follikuläre Petechien oder Pusteln, bullöse Reaktion, Nekrosen.

Bestimmung der Allergenspezifität von IgE-Antikörpern in vitro

Radioallergosorbenttest (RAST)

Bei diesem Test wird IgE-haltiges Patientenserum zur Antigen-Antikörper-Reaktion mit allergenbeschichteten Zellulosepartikeln (oder einem anderen Träger) inkubiert. Danach wäscht man die Partikel, um das Serum mit dem nicht gebundenen IgE zu entfernen und fügt radioaktiv markierte Antikörper gegen Human-IgE hinzu, die sich mit dem auf den Partikeln verbliebenen IgE verbinden. Die nach erneutem Waschen gemessene Radioaktivität der Partikel zeigt die Menge des allergenspezifischen IgE im Patientenserum an (0 bis + + + +). Als Suchtest können Gruppenantigene verwendet werden. Zur genauen Bestimmung der IgE-Spezifität ist der Test mit Einzelallergenen durchzuführen.

Elisaallergosorbenttest (EAST)

Das Testprinzip gleicht dem des RAST. Die zur Messung des gebundenen IgE verwendeten Antikörper gegen Human-IgE sind

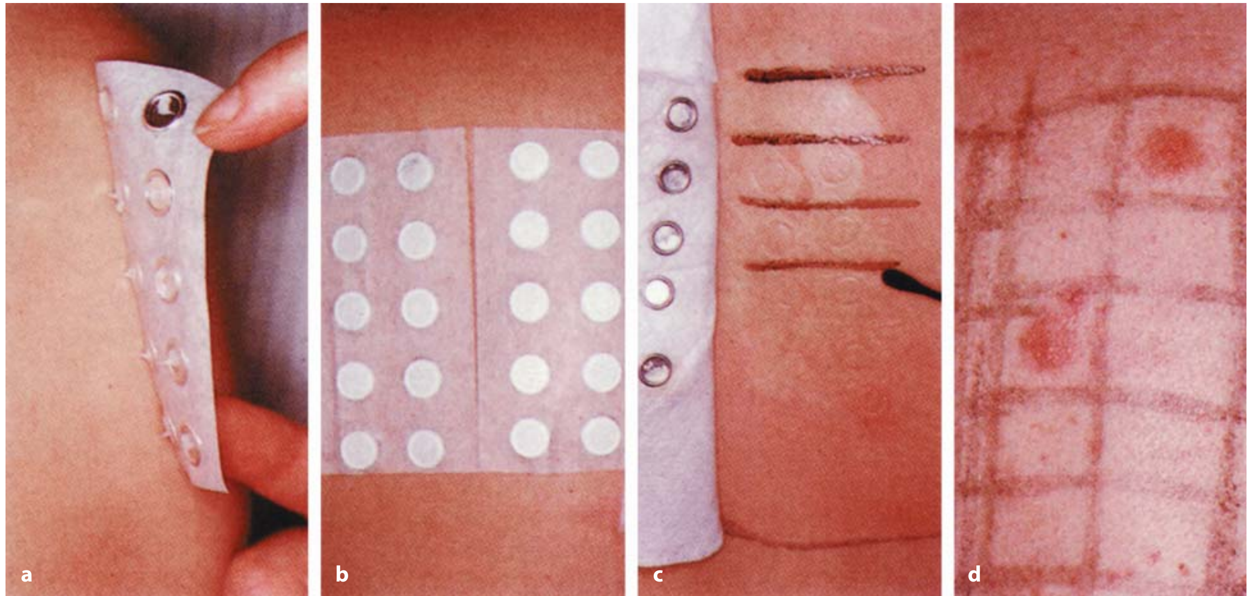


Abb. 8.5a–d. Epikutantest. **a** Aufkleben des Teststreifens, **b** fixierte Teststreifen auf der Haut, **c** Abnahme der Teststreifen nach 2 Tagen und Markierung der Testfelder, **d** kontaktallergisische Reaktionen in 2 Testfeldern (aus Braun-Falco et al.: Dermatologie und Veneralogie. Springer, Berlin 2005)

aber nicht radioaktiv markiert, sondern kovalent mit einem Enzym verbunden, dessen Aktivität nach Substratzusatz kolorimetrisch oder fluorometrisch bestimmt wird. Nach dem gleichen Prinzip können auch allergenspezifische Antikörper der Klassen IgG und IgM bestimmt werden.

Provokationstests

Ein positiver Hauttest und allergenspezifisches IgE im Serum beweisen im Einzelfall noch nicht, dass die klinischen Manifestationen der Allergie auf das betreffende Allergen zurückzuführen sind. Zweifel an einem Kausalzusammenhang kann die kontrollierte Exposition mit dem Allergen beseitigen. Bei allergischer Rhinitis wird das Allergen mit einem Spray appliziert und der Effekt rhinomanometrisch gemessen. Die Bronchoprovokation bei Asthmatikern erfolgt durch Allergeninhalation mit anschließender Lungenfunktionsprüfung. Die bronchiale Provokation mit Methacholin erfasst nur die unspezifische Hyperreaktivität der Bronchien. Der Provokation bei Nahrungsmittelallergien hat eine Eliminationsdiät vorauszugehen, durch die das Allergen aus der Nahrung entfernt wird. Wenn die allergischen Symptome aufgehört haben, setzt man potenzielle Allergene sukzessive zu, bis eine erneute Reaktion eintritt.

Laboruntersuchungen

IgE im Serum: Bei Atopikern in der Regel erhöht, manchmal nur während der Allergenexposition. Bei hohen IgE-Konzentrationen ist mit dem RAST-Verfahren eine Klärung der Allergenspezifität anzustreben.

Eosinophilenzählung: Floride atopische Reaktionen gehen fast immer mit einer Eosinophilenvermehrung im Blut (>450/mm^3) einher. Daneben lässt sich bei allergischer Rhinitis eine Eosinophilie im Nasenabstrich und beim atopischen Asthma bronchiale das gleiche im Sputumausstrich nachweisen. Allergieverdächtig ist jede Eosinophilie mit erhöhtem Serum-IgE, da diese Konstellation sonst nur bei Helminthenbefall vorkommt.

Mastzellenmediatoren im Serum: Von den Mediatoren der allergischen Sofortreaktion, die aus aktivierten Mastzellen freigesetzt werden, lässt sich bisher nur die Tryptase quantitativ bestimmen. Ihre Konzentration im Serum steigt bei systemischen anaphylaktischen Reaktionen vorübergehend an und kann zu deren Erkennung dienen, bei plötzlichen Todesfällen im anaphylaktischen Schock auch noch postmortal.

8.2.3 Allergische Krankheitszustände

Allergische Rhinitis

Definition. Atopische allergische Reaktion der Nasenschleimhaut gegen exogene Allergene.

Synonyme. Heuschnupfen oder Pollinosis für pollenbedingte Rhinitis.

Häufigkeit. Die Prävalenz der allergischen Rhinitis wird in Europa und den USA auf 5–10% geschätzt.

Ätiologie und Pathogenese. Die häufigsten Allergene sind Pflanzenpollen, Hausstaubmilben, Hautschuppen und Haare von Tieren und Pilzsporen. Auf dem Boden einer genetischen Disposition induzieren sie eine IgE-vermittelte allergische Reaktion vom Soforttyp, aber auch chronische entzündliche Schleimhautveränderungen. Die akuten allergischen Symptome fallen zeitlich mit der Allergenexposition zusammen und zeigen deshalb die gleiche Saisonabhängigkeit. Frühkatarrhe zwischen Februar und April beruhen meistens auf Blütenpollen von Haselnuss, Weide, Pappel, Birke oder Platane. Die Saison der Gräserpollen reicht von Anfang Mai bis Ende Juli. In den USA und auch in Europa folgt ihr eine weitere durch Ragweedpollen (von Traubenkraut, eine Ambrosia-Art, die sich in Europa ausgehend von Bahndämmen sehr verbreitet hat und ein sehr wirksames Pollenallergen besitzt), die vom Spätsommer bis zum Kälteinbruch dauert.

Ganzjährige allergische Rhinitiden sind vorwiegend durch Hausstaubmilben und Allergene tierischer Herkunft bedingt.

Klinik. Die Erkrankung beginnt in jedem Lebensalter, gewöhnlich vor dem zwanzigsten, selten schon im ersten Lebensjahr. Am heftigsten sind die Symptome bei den Pollenallergien: Verstopfung der Nase, anfallsweises Niesen, wässeriger oder schleimiger Nasen- und Rachenkatarrh. Hinzu kommen oft Konjunktivitis, Rötung der Lider, Tränenfluss, Augenbrennen, Lichtempfindlichkeit.

Diagnostik. Klinisches Bild, Saisonabhängigkeit, erhöhtes Serum-IgE, Eosinophilie im Blut und Nasensekret, positiver Hauttest und RAST-oder EAST-Verfahren ergeben zusammen den eindeutigen Hinweis auf eine allergische Rhinitis. Wenn diese Kriterien nicht erfüllt sind, liegt eine der ebenso häufigen anderen Formen der Rhinopathie vor.

Differenzialdiagnosen. Eosinophile chronische nichtallergische Rhinitisyndrome, die mit Sinusitiden, Polyposis und nichtallergischem Asthma plus Aspirinintoleranz einhergehen können und sich von der allergischen Rhinitis durch normales Serum-IgE und negative Hauttests unterscheiden.

Therapie. Nach Möglichkeit Vermeidung der Allergenexposition. Mittel der ersten Wahl sind die H_1-Antihistaminika, da sie die H_1-Rezeptoren in der Schleimhaut blockieren. Einige wirken außerdem deutlich anticholinergisch (sekretionshemmend) und sedierend (Carbinoxamin, Clemastin, Diphenhydramin, Doxylamin). Die Einnahme sollte deshalb abends erfolgen. Neuere H1-Antihistaminika sind etwas weniger potent, sedieren aber kaum noch (Astemizol, Azelastin, Cetirizin, Loratidin, Loratadin, Terfenadin). Bewährt haben sich auch Mastzellenstabilisatoren, die der Mediatorfreisetzung entgegenwirken (Cromoglycinsäure intranasal und als Augentropfen, Ketotifen mit seinem zusätzlichem Antihistamineffekt per os). Zum Abschwellen der Nase und zur Drosselung des Katarrhs eignen sich oral applizierte Vasokonstriktoren (Phenylpropanolamin, Pseudoephedrin). Sie stimulieren die α-adrenergen Rezeptoren der Schleimhautgefäße. Vorübergehend können auch topische nasale halogenierte Glukokortikoidpräparate (Beclometason, Triamcinolon, Flunisolid) angewandt werden. Bei unvermeidbarer beruflicher Allergenexposition kommt eine Desensibilierung in Betracht.

Allergisches Asthma bronchiale

Siehe ► Kap. 2.5.

Nahrungsmittelallergie

Definiton. Nahrungsmittelunverträglichkeit durch Immunreaktionen gegen Allergene in der Nahrung.

Ätiologie und Pathogenese. Die am häufigsten zur Allergie führenden Nahrungsmittel sind Erdnüsse, Walnüsse, Sojabohnen, Fische, Schalentiere, Milch und Hühnerei. Darüber hinaus gibt es weitere Nahrungsmittel, die zur Allergie führen können. In den einzelnen Nahrungsmitteln sind jeweils mehrere unterschiedliche Allergene enthalten. Nahrungsmittelallergien kommen hauptsächlich im frühen Kindesalter vor, weil die Mukosabarriere gegen Fremdantigene im kindlichen Darm noch nicht ausgereift ist. Nahrungsallergene wehrt der Gastrointestinaltrakt zum einen auf unspezifische Weise ab, mit intraluminaler Proteolyse und einem für Makromoleküle weitgehend undurchlässigen Schleim, der das Epithel bedeckt. Zum anderen erfolgt die Abwehr durch notwendige immunologische Mechanismen, da die Epithelzellen in begrenzten Mengen antigene Proteine resorbieren. Allergene werden nach der Passage des Epithels in der Lamina propria von dendritischen Zellen und Makrophagen aufgenommen und passenden Th-Zellen präsentiert, die vor Ort die Produktion allergenspezifischer Antikörper der Klasse IgA induzieren. Gleichzeitig supprimieren diese oder andere T-Zellen die Bildung von Antikörpern der Klassen IgG, IgM und IgE und verhindern auch Immunreaktionen zellulären Typs. Das IgA wird als Dimer mit protektiver sekretorischer Komponente (s-IgA) in das Darmlumen ausgeschieden, bindet dort das Allergen und führt es dem proteolytischen Abbau zu. Durch die Kombination von lokaler IgA-Reaktion und gedrosselter systemischer Immunantwort entsteht gegenüber den oral zugeführten Nahrungsallergenen eine Toleranz, die bei Erwachsenen nur selten durchbrochen wird. Wenn es zur symptomatischen Immunreaktion gegen Nahrungsallergene kommt, ist sie meistens durch Antikörper der Klasse IgE und damit durch die Mediatoren aus aktivierten Mastzellen bedingt. Es resultieren dann neben kutanen und respiratorischen auch gastrointestinale allergische Manifestationen. Unklar ist der immunpathogenetische Mechanismus der allergischen eosinophilen Gastroenteritis.

Klinik. Die IgE-vermittelten allergischen Sofortreaktionen folgen der Allergenaufnahme im Abstand von wenigen Minuten bis zu 2 Stunden (◘ Abb. 8.6). Sie können einzeln oder kombiniert folgende Symptome hervorrufen: Urtikaria, Angioödem, Pruritus, morbilliformen Hautausschlag, Augenbrennen, Tränenfluss, Ver-



Abb. 8.6. Angioödem durch allergische Reaktion auf Haselnüsse (aus Braun-Falco et al.: Dermatologie und Veneralogie. Springer, Berlin 2005)

stopfung der Nase, Bronchospasmus, juckende Anschwellung von Lippe, Zunge und Gaumen, Larynxödem mit Stridor. Relativ selten sind abdominale Krämpfe, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö.

Diagnostik. Eine Nahrungsmittelallergie ist zu vermuten, wenn allergische Hauterscheinungen kurz nach der Mahlzeit auftreten. Es kann sich aber auch um eine anaphylaktoide Reaktion, d.h. um eine nicht durch IgE vermittelte Mastzellenaktivierung handeln, z.B. durch Medikamente, Konservierungsmittel (Sulfitverbindungen) oder Farbzusätze. Postprandiale Intoleranzerscheinungen, die nicht mit allergischen Symptomen der Haut oder der Atemwege einhergehen, sind meistens nicht durch eine Allergie bedingt. Gesichert ist die Diagnose aber erst, wenn die Symptome unter Eliminationsdiät ausbleiben und nach Provokation mit dem verdächtigten Nahrungsmittel erneut auftreten.

Therapie. Wichtigste Maßnahme ist die Prävention durch Umstellung der Ernährung. Bei akuten Symptomen sind H_1-Antihistaminika indiziert. Glukokortikoide schwächen die IgE-vermittelte Spätreaktion ab. In der Regel kommt es nach wenigen Stunden zur spontanen Remission. Die eosinophile Gastroenteritis ist mit oralen Glukokortikoiden zu behandeln.

Arzneimittelallergie

Definition. Arzneimittelunverträglichkeit durch immunologische Mechanismen.

Ätiologie und Pathogenese. Allergische Reaktionen machen nur etwa 5% aller unerwünschten Arzneimittelwirkungen aus, können aber durch zahlreiche Pharmaka induziert werden (Penicillin, sonstige γ-Lactamantibiotika, Sulfonamide, Lokalanästhetika, Muskelrelaxanzien, Narkotika, Heparin, Streptokinase usw.).

Abzugrenzen ist die Arzneimittelallergie von:
- Pseudoallergien mit ähnlichen klinischen Manifestationen
- pharmakologischen Nebenwirkungen
- Intoxikationen durch Überdosierung
- der Idiosynkrasie, einer Unverträglichkeit durch toxische Metaboliten, die infolge abnormer Biotransformation entstehen.

Die Seltenheit der Arzneimittelallergien spricht dafür, dass sie eine individuelle Disposition voraussetzen. Proteine wie Blutprodukte, heterologe Antiseren oder Proteohormone stellen Vollantigene dar. Die meisten Pharmaka sind jedoch Haptene, also erst nach fester Koppelung an ein Protein immunogen. Zur kovalenten Verknüpfung mit einem Protein ist eine besondere chemische Reaktionsfähigkeit erforderlich, die viele Arzneimittel selbst nicht besitzen, sondern nur ihre in vivo gebildeten Metaboliten. Die Haptenbindung kann an lösliche oder an Membranproteine erfolgen. Letzteres scheint häufiger und von stärkerer immunogener Wirkung zu sein. Um eine Sensibilisierung herbeizuführen, müssen die Hapten-Protein-Konjugate von immunstimulatorischen dendritischen Zellen aufgenommen, präpariert und passenden T-Helferzellen präsentiert werden.

Als Immunantwort induzieren die antigenstimulierten Th-Zellen entweder die Bildung spezifischer Antikörper oder eine zelluläre Immunreaktion durch die von ihnen mobilisierten Makrophagen und Monozyten. Allergische Sofortreaktionen nach Arzneimitteleinnahme sind stets durch Mediatoren aus aktivierten Mastzellen oder Basophilen bedingt. Die Stimulation dieser Zellen kann über membrangebundenes IgE, aber auch durch Komplementfragmente (C3a, C5a) erfolgen, die bei der Komplementaktivierung an diversen Immunkomplexen entstehen.

Eine rein zelluläre Immunreaktion liegt der allergischen Kontaktdermatitis zugrunde. An einer allergischen Arzneimittelreaktion können auch mehrere Immunmechanismen beteiligt sein. Manchmal lässt sich nicht erkennen, welcher immunologische Reaktionstyp zu den Allergiesymptomen geführt hat.

Klinik. Es kommen generalisierte und diverse lokalisierte klinische Manifestationen vor (Tab. 8.1).

Diagnostik. Allergieverdächtig sind Unverträglichkeitsreaktionen, die frühestens 7–10 Tage nach Behandlungsbeginn oder bei der Zweitexposition mit einem Arzneimittel auftreten. Sie sollten außerdem einem der bekannten allergischen Reaktionsmuster entsprechen. Oft wird ein Arzneimittel erst durch intensive Patientenbefragung oder nach Vorlage aller zuletzt eingenommenen Präparate als Allergieursache erkannt. Bei seiner Identifizierung können Hinweise in den Packungsbeilagen hilfreich sein.

Eine exakte immunologische Diagnostik der Arzneimittelallergie ist vielfach nicht möglich, weil die immunogenen Metaboliten der meisten Arzneimittel nicht oder nur unvollständig bekannt sind und ein Trägerprotein benötigen, um voll reaktionsfähig zu sein.

Tabelle 8.1. Klinische Manifestationen des Arzneimittelexanthems

Immunreaktion	Klinische Manifestationen	
Generalisierte Reaktionen	Mastzellen-vermittelt	– Urtikaria – Angioödem – anaphylaktischer Schock
	Fieber	durch Zytokine aus Makrophagen und Lymphozyten
	Autoimmunreaktionen	Induktion eines systemischen Lupus erythematodes
	Hypersensitivitätsvaskulitis	durch komplementaktivierende Immunkomplexe
Reaktionen an einzelnen Organen	Haut	– allergische Kontaktdermatitis – Photodermatitis – makulopapuläre oder exanthematöse Eruptionen – fixierte Eruptionen – Erythema multiforme – toxische epidermale Nekrolyse – kutane Hypersensitivitätsvaskulitis
	Blut	– Eosinophilie – Aämie – Granulozytopenie – Thrombozytopenie
	Lunge	– Obstruktion der Atemwege – Eosinophile und andere Infiltrate – fibrotische Reaktionen
	Leber	– Cholestase – Parenchymschädigung
	Magen-Darm-Trakt	– Nausea – Diarrhöen – Schleimhautblutungen
	Niere	interstitielle Nephritis
	Herz	Myokarditis

Der Pricktest eignet sich zum Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung gegen Penicillin (mit Penicilloyl als Hapten), Muskelrelaxanzien, Barbiturate, Insulin, Streptokinase und verschiedene andere Medikamente.

Mit dem RAST-Verfahren lassen sich Antikörper der Klasse IgE gegen diese Mittel erfassen.

Der Patch-Test ermöglicht die Klärung einiger arzneimittelbedingter allergischer Kontaktdermatitiden.

Antikörper der Klassen IgG und IgM gegen Arzneimittelhaptene lassen sich mit einem modifizierten ELISA-Verfahren nachweisen, sind jedoch oft eine harmlose Nebenerscheinung. In vielen Fällen ist das auslösende Agens nur durch einen Eliminationsversuch mit anschließender Provokation zu identifizieren.

Pseudoallergie

Von der echten Allergie sind die durch Arzneimittel induzierten Pseudoallergien abzugrenzen, die ähnliche Symptome hervorrufen.

Sie beruhen aber nicht auf Immunreaktionen und treten deshalb schon bei erstmaliger Applikation des unverträglichen Mittels auf.

Außerdem ist die **Wirkung** der Pseudoallergene **konzentrationsabhängig,** während Allergene schon in sehr kleinen Mengen eine Reaktion auslösen. Die pathogenetischen Mechanismen der Pseudoallergie sind unterschiedlich. Bestimmte polybasische Substanzen (Somatostatin, Protamin, Polymyxin, VIP), Opiate, Pentamidin, Desferrioxamin und Röntgenkontrastmittel können die Mastzellen auf direktem Weg zur **Histaminfreisetzung** stimulieren. Bei den **Kontrastmitteln** kommt eine **Kontaktaktivierung des Faktor XII** hinzu, die zur Bildung von Kallikrein und vasoaktivem Bradykinin führt. In hohen Konzentrationen **aktivieren** die Kontrastmittel auch das **Komplementsystem.** Den gleichen Effekt haben aggregiertes Gammaglobulin und Protamin-Heparin-Komplexe. Die dabei anfallenden Komplementfragmente C3a und C5a degranulieren die Mastzellen und haben zusätzliche systemische Effekte.

8

Pseudoallergische Reaktionen durch **Acetylsalizylsäure** und **nichtsteroidale antiinflammatorische Drogen (NSAID)** manifestieren sich in **akuten Schüben** vorbestehender intrinsischer Formen von **Rhinokonjunktivitis, Asthma oder Urtikaria.** Diese Patienten reagieren abnorm stark auf Leukotriene, die vermehrt anfallen, wenn der Metabolismus der Arachidonsäure durch ASS oder NSAD weitgehend auf den Lipoxygenaseweg umgelenkt wird.

Diagnostik. Der Nachweis der ASS-Sensitivität ist nur durch einen Provokationstest zu erbringen.

Therapie. Als Allergen erkannte Medikamente sind abzusetzen und im Bedarfsfall gegen ein wirkungsgleiches Mittel mit anderer Struktur auszutauschen. Bis zum Abklingen der Symptome ist Linderung durch H_1-Antihistaminika möglich. Bei IgE-vermittelten Allergien ist in manchen Fällen eine Desensibilisierung mit vorsichtig gesteigerten Dosen des Allergens möglich, z. B. bei Penicillin und Insulin.

Allergische Hautreaktionen

Definition. Hauterscheinungen, die durch Immunmechanismen zustande kommen.

Urtikaria und Angioödem

Die **Urtikaria** ist die klinische Manifestation einer Mastzellendegranulation in der Haut. Sie ist durch **scharf begrenzte, juckende Quaddeln mit blassem Zentrum** und **rotem Randsaum** gekennzeichnet.

Das **Angioödem** stellt eine **subkutane** oder **submuköse Schwellung** dar, die oft von normal aussehender Haut bedeckt ist und häufiger mit einem **Prickeln** oder **Brennen** als mit Juckreiz einhergeht. Es entsteht entweder durch Mastzellendegranulation oder durch die Vermittlung von Kininen.

Akute Form: Urtikaria und Angioödem treten am häufigsten im Rahmen einer generalisierten oder lokalen IgE-vermittelten **Sofortreaktion** gegen diverse Allergene auf. Zur Mastzellendegranulation mit identischen Hauterscheinungen können aber auch nichtimmunologische Stimuli führen (Komplementfragmente, Kontrastmittel, körperliche Belastung, Kälte, Wärme, Druck, Sonnenlicht). Die Hautveränderungen beginnen **innerhalb von Minuten** (Abb. 8.7) und bilden sich im Laufe weniger Stunden restlos zurück.

Zur **Therapie** wendet man **H_1-Antihistaminika,** bei Rezidivneigung und in schweren Fällen **Prednison** an.

! Nur ein bedrohliches Larynxödem erfordert die subkutane Injektion von Adrenalin (0,5 ml der 1:1000 verdünnten Lösung).

Chronische Form: Urtikaria und Angioödem **bleiben 12–24 Stunden** bestehen, jucken sehr intensiv und **rezidivieren** gewöhnlich **länger als 6 Wochen,** manchmal einige Jahre lang. Der Nachweis



Abb. 8.7. Urtikaria mit einer Vielfalt von Quaddeln (aus Braun-Falco et al.: Dermatologie und Veneralogie. Springer, Berlin 2005)

einer IgE-vermittelten Pathogenese stößt in der Regel auf Schwierigkeiten, ebenso der des auslösenden Antigens. Viele Fälle werden deshalb als idiopathisch eingestuft. Auslösendes Agens scheinen nach neueren Untersuchungen nicht selten Autoantikörper gegen die IgE-Rezeptoren der Mastzellen zu sein. Histologisch weisen die Läsionen vermehrt Mastzellen, T-Helferzellen und Monozyten auf.

Hitze, Alkohol, Aspirin und körperliche Anstrengung aggravieren die Symptome und sollten deshalb gemieden werden.

Kombiniert angewendet, können H_1- und H_2-Antihistaminika Linderung bringen. Effektiv sind die Glukokortikoide.

Chronisch rezidivierendes Angioödem durch C1-Esterasemangel: Diese vom allergischen Angioödem abzugrenzende Form, lässt sich durch Bestimmung der C1-Esterase (C1-Inhibitor) im Serum erfassen. Das Enzym C1-INH hemmt aktivierte Komplementfragmente, einen aktivierten Hagemann-Faktor (Faktor XIIa) und Kallikrein. Wenn dieser Inhibitor fehlt oder vermindert ist, kommt es zur Überproduktion verschiedener Kinine (Bradykinin, C3a, C5a), die ein Angioödem, aber keine Urtikaria induzieren. Dem Mangel an C1-INH können genetische Defekte, lymphatische Malignome mit hohem Komplementum-

satz oder eine Autoantikörperbildung gegen C1-INH zugrunde liegen.

Therapie: Bei angeborenem Mangel sind Anabolika, Antifibrinolytika oder eine Substitution des C1-INH angezeigt. Im Fall eines lymphatischen Malignoms richtet sich die Behandlung gegen die Grundkrankheit. Autoantikörper erfordern eine Immunsuppression.

Hypersensitivitätsvaskulitis

Durch Immunkomplexe in den Venolen induzierte leukozytoklastische Vaskulitis, die überwiegend an den **unteren Extremitäten** eine **palpable schmerzhafte Purpura** hervorruft. Die Effloreszenzen können zu größeren Läsionen mit Blasen oder zentraler Nekrose konfluieren. Manchmal kommt es zu einer urtikariellen Vaskulitis, die im Gegensatz zur IgE-vermittelten Urtikaria schmerzhaft ist, länger als 24 Stunden dauert und Pigmentierungen hinterlässt. In 10% der Fälle treten zusätzlich systemische Manifestationen auf, namentlich Arthritiden, gastrointestinale Läsionen mit Schleimhautblutungen, Hämaturie und Proteinurie, Lungeninfiltrate und periphere Neuropathien. Als **Ursachen** sind **Virusinfektionen, Malignome, Kollagenkrankheiten** und **Medikamentenallergie** zu nennen.

Therapie: In einigen Fällen helfen nichtsteroidale Antiphlogistika oder Colchicin. Bessere Effekte erzielt man mit Glukokortikoiden, die oft langfristig gegeben werden müssen.

Atopische Dermatitis (Neurodermitis diffusa, endogenes Ekzem)

Definition. Entzündliche allergische Hauterkrankung auf genetischer Basis, deren klinische Manifestationen durch exogene Allergene induziert werden. Häufig kommen bei den Patienten und in deren Familien auch andere Atopien wie allergisches Asthma und allergische Rhinitis vor.

Pathogenese. An der Pathogenese der Hautläsionen dürften neben einer IgE-vermittelten Mastzellenaktivierung langwirkende Zytokine aus Th2-Zellen und weitere Faktoren beteiligt sein. In jedem Fall hat die chronische allergische Entzündung eine erhöhte unspezifische Irritabilität der Haut zur Folge. Insofern besteht zwischen der atopischen Dermatitis und den allergischen Formen des Asthmas und der Rhinitis eine deutliche Analogie.

Klinik. Die atopische Dermatitis ist hauptsächlich eine Erkrankung des Kindesalters mit Beginn in den ersten Lebensmonaten. Sie bildet sich gewöhnlich während der Pubertät zurück, kann aber fortbestehen und bei Erwachsenen neu auftreten (Abb. 8.8). Das Initialstadium ist bei den Kindern durch ein symmetrisches Erythem an den Wangen und auf dem behaarten Kopf gekennzeichnet, das in nässende Läsionen mit Bläschen und Krusten (Milchschorf) übergeht und sich bevorzugt an den Streckseiten der Extremitäten ausbreitet. Später und bei Erwachsenen dominieren chronische lichenifizierte ekzematöse Veränderungen an



a



b

Abb. 8.8a, b. Endogenes Ekzem. **a** Isolierter Lidbefall, **b** unscharf begrenzte Ekzeme im Stammbereich (aus Lexikon Medizin. Springer, Berlin 2004)

Ellenbeugen, Kniekehlen und am Hals sowie eine trockene Dermatitis an Händen und Füßen.

Durch heftigen Juckreiz entstehen oft Kratzeffekte.

Diagnostik.
Histologie: Akute Läsionen weisen ein Ödem, Infiltrate aus T-Lymphozyten (überwiegend CD4) und eine normale Anzahl von Mastzellen auf, die in unterschiedlichem Grad degranuliert sind, während es an Eosinophilen, Basophilen und Neutrophilen mangelt. In den **chronischen Läsionen** sind vermehrt granulierte Mastzellen, Lymphozyten, Monozyten, Makrophagen und Langerhans-Zellen anzutreffen. **Laborbefunden:** Über 80% der Patienten haben erhöhtes Serum-IgE mit Antikörperspezifität gegen diverse Allergene.

Pricktest: Bei positivem Pricktest kommt es zur Früh- und Spätreaktion.

Therapie. Vordringlich ist eine sorgfältige Hautpflege (Verwendung alkalifreier Seifen, Nachfetten mit Salben oder Wasser-in-Öl-Emulsionen). Mechanische Irritationen durch raue Kleidung

und Wollekontakt ist zu vermeiden. Glukokortikoide lokal in Salbenform oder systemisch wirken prompt. Sie sollten jedoch wegen ihrer Nebenwirkungen nur befristet eingesetzt werden.

! Lokaler Applikation kann bei dauerhafter Anwendung zur Hautatrophie führen.

Allergische Kontaktdermatitis

Definition. Entzündliche immunologische Hautreaktion rein zellulären Typs gegen lokal einwirkende Allergene meistens vom Haptencharakter, aber auch gegen Proteinantigene wie Latex.

Klinik. An den exponierten Stellen entstehen juckende Erytheme mit Schuppenbildung und tiefsitzenden Bläschen. Nach Sensibilisierung durch perkutan resorbierte Allergene kann eine orale Allergenzufuhr disseminierte kontaktallergische Hautreaktionen auslösen, z.B. gegen Nickel, Chrom und Kobalt.

Differenzialdiagnose. Zu ähnlichen ekzematösen Veränderungen führt die irritative, nicht immunologisch bedingte Kontaktdermatitis, die der Kontaktallergie manchmal vorausgeht und durch diverse unspezifische Hautreize hervorgerufen wird.

Diagnostik. Allergische und irritative Kontaktdermatitis lassen sich mit Hilfe des Patchtests unterscheiden. Beide Formen treten am häufigsten als Berufsdermatose auf und sind bevorzugt an den Händen lokalisiert (chronisches Handekzem, Abb. 8.9). Die Kontaktallergie spricht gut auf Glukokortikoide an, heilt aber erst nach Elimination des Allergens aus.

Insektenstichallergie

Bienen- und Wespengift enthalten verschiedene Toxine, die an der Einstichstelle eine **schmerzhafte Rötung** und **Schwellung der Haut** hervorrufen. Als Fremdproteine wirken sie auch immunogen und induzieren bei etwa 0,4% der Bevölkerung IgE-vermittelte **allergische Reaktionen vom Soforttyp,** die etwa 15 Minuten nach dem Einstich beginnen und ein **lebensgefährliches Ausmaß** erreichen können.

Am häufigsten manifestiert sich die **Anaphylaxie** in einer **generalisierten Urtikaria mit Angioödem** und **Flush.**

! In schweren Fällen kann es durch ein Pharynx- oder Epiglottisödem zu Respirationsstörungen und durch Hypovolämie zum Blutdruckabfall und Kreislaufschock kommen.

Die meisten anaphylaktisch reagierenden Patienten sind unter 20 Jahre alt. Rund ein Drittel gibt in der Vorgeschichte eine atopische Erkrankung an. Vielen Patienten bleibt die Sensibilisierung durch frühere Insektenstiche verborgen, so dass sie von der allergischen Reaktion überrascht werden. Andererseits klingt die Sensibilisierung nicht selten spontan ab.

Stark exponierte Personen wie die Imker bilden oft spezifische Toxinantikörper der Klasse IgG und bleiben dadurch vor anaphylaktischen Reaktionen geschützt. Denn das lösliche IgG bindet die Toxine und hält sie von den IgE-besetzten Mastzellen fern.

Diagnostik. Am empfindlichsten lässt sich die Insektengiftallergie mit dem Hauttest nachweisen. Das RAST-Verfahren ermöglicht eine etwas weniger sensitive Erfassung der Toxin-spezifischen IgE-Antikörper in vitro.

Therapie. Auf der Induktion von IgG-Antikörpern gegen die allergenen Toxine beruht auch der gute Effekt der Immuntherapie gegen die Insektenstichallergie, bei der das Insektengift zunächst in steigender und dann über 2–3 Jahre in konstanter Dosis wöchentlich injiziert wird. Angezeigt ist diese Behandlungsmethode bei allen Patienten, die nach einer mittelschweren oder schweren Anaphylaxie, im Hauttest noch positiv reagieren. Im akuten Stadium genügen in leichteren Fällen die Antihistaminika vom Typ H_1 und H_2.

> Bei Schockverdacht ist Adrenalin indiziert.

Anaphylaktischer Schock

Definition. Lebensbedrohliche allergische Reaktion, die zum Versagen des Herz-Kreislauf-Systems führt.

Ätiologie und Pathogenese. Anaphylaktische Reaktionen werden von Mediatoren aus degranulierten Gewebsmastzellen und Basophilen hervorgerufen. Sind andere Mechanismen für die Freisetzung der Mediatoren verantwortlich, wird von anaphylaktoiden Reaktionen gesprochen. Diese gehen mit den gleichen Symptomen einher, bedürfen aber keiner vorausgehenden Sensibilisierung. Da es in der akuten Schocksituation meistens nicht möglich ist, zwischen anaphylaktischer und anaphylaktoider Pa-



Abb. 8.9. Chronisches allergisches Kontaktekzem durch Hilfsstoffe in Gummihandschuhen (aus Braun-Falco et al.: Dermatologie und Veneralogie. Springer, Berlin 2005)

thogenese zu unterscheiden, wird im klinischen Sprachgebrauch oft nur der Terminus anaphylaktischer Schock verwendet.

Zu den relativ häufigen **schockauslösenden Allergenen** gehören **Penicillin** und andere **β-Laktam-Antibiotika, Insektengifte** und **Fremdproteine** (Pferdeserum, Chymopapain, Latex). Gewöhnliche Inhalationsallergene können bei der Bronchoprovokation gefährlich werden, ebenso andere Antigene nach subkutaner Injektion bei der Immuntherapie.

IgE-vermitttelte Anaphylaxie

Voraussetzung ist eine hochgradige Sensibilisierung, durch die ein großer Pool von Basophilen und Mastzellen mit den spezifischen IgE-Antikörpern besetzt sind.

Immunkomplex-vermittelte Anaphylaxie: Bei dieser seltenen, meistens durch Blut und Blutprodukte verursachten Form entstehen zirkulierende oder zellständige Antigen-Antikörper-Komplexe, die Komplement aktivieren. Dabei werden die als Anaphylatoxine bezeichneten Komplementfragmente C3a und C4a freigesetzt.

Anaphylaktoide Reaktionen: Die **Auslöser** sind Substanzen mit direkter, **konzentrationsabhängiger Wirkung auf Mastzellen** und das **Komplementsystem,** da keine immunologischen Mechanismen beteiligt sind. Zu den Histaminliberatoren aus Mastzellen gehören **Röntgenkontrastmittel, Muskelrelaxanzien, Narkotika, Polymyxin B, Vancomycin, Protaminsulfat und und aggregiertes Gammaglobulin** (bei intravenöser Applikation). Man spricht von **idiopathischer Anaphylaxie**, wenn das auslösende Agenz nicht gefunden wird.

Wirkungsmechanismus der Schockmediatoren:

1. **Vasodilatation** → Verminderung des venösen Rückflusses → Blutdruckabfall
2. **Permeabilitätssteigerung der kleinen Blutgefäße** → Flüssigkeitsaustritt in die Gewebe → Hypovolämie
3. **Kontraktion der glatten Muskulatur** → Bronchospasmus, insbesondere der Bronchien → Hypoxäme.

Klinik. Die Schocksymptome setzen meistens wenige Minuten nach dem Allergenkontakt ein. Häufig beginnen sie mit einem Wärmegefühl oder Flush und dem Empfinden einer nahen Bedrohung. Der plötzliche Blutdruckabfall führt zum Kreislaufkollaps mit Bewusstseinsverlust, und reflektorischer Tachykardie. Er wird durch den Volumenverlust verstärkt und mündet in ein Schocksyndrom mit kritischem Sauerstoffmangel im Gewebe. Initialsymptom können auch ein Larynxödem oder ein Status asthmaticus sein.

Therapie. Sofortige subkutane, notfalls intravenöse Injektion von 0,3–1 mg Adrenalin (1 mg = 1 ml einer 1:1000 verdünnten Adrenalinlösung). Adrenalin wirkt vasokonstriktorisch, antiödematös, und bronchodilatorisch. Außerdem hemmt es die Mediatorfreisetzung aus Mastzellen und Basophilen. Zusätzlich und schnell wirken H_1-Antihistaminika (z.B. 4 mg Dimetindenmaleat i.v.). Ebenfalls sofort ist mit Volumenzufuhr durch Infusion von physiologischer Kochsalzlösung und mit Sauerstoffbeatmung zu beginnen. Glukokortikoide (120–160 mg Methylprednisolon i.v. im Abstand von 6 Stunden) wirken nicht sofort, helfen aber, den Kreislauf zu stabilisieren. Nach der Erstversorgung ist die Weiterbehandlung auf einer Intensivstation durchzuführen, nötigenfalls mit mechanischer Beatmung. Im Fall einer Insektenstichanaphylaxie sollten betroffene Extremitäten noch vor der Stachelentfernung für einige Zeit abgebunden werden.

8.3 Transplantationsimmunologie

Transplantationsimmunologie

Histokompatibilität
- Histokompatibilitäts- oder Transplantationsantigene
- HLA-System
- MHC-Klasse-I-Moleküle
- MHC-Klasse-II-Moleküle
- Nicht-HLA-Antigene
- Kompatibilitätstestung
- HLA-Matching
- Bestimmung der ABO-Blutgruppe
- Kreuzprobe

Transplantatabstoßung
Graft-versus-Host-Krankheit (GVHD)
Immunsuppression

8.3.1 Histokompatibilität

Definition und Determinanten

Unter Histokompatibilität versteht man die **immunologische Verträglichkeit eines Transplantats** im Empfängerorganismus. Sie richtet sich nach dem Grad der genetischen Verwandtschaft zwischen Spender und Empfänger. Diesbezüglich unterscheidet man **syngene** (isogene), **allogene** (homologe) und **xenogene Transplantate**. Syngene Transplantate stammen von einem genetisch identischen Spender, also von einem monozygoten Zwilling, allogene von einem artgleichen, xenogene von einem artfremden Spender. Nur syngene Transplantate werden vollständig toleriert.

Je größer der genetische Unterschied zwischen Spender und Empfänger ist, desto heftiger ist der Trend zur Transplantatabstoßung.

Wenn inkompatible Allotransplantate immunkompetente Lymphozyten enthalten und die Immunabwehr des Empfängers geschwächt ist, kommt es zur Immunreaktion des Transplantats

gegen den Wirt (Graft-versus-Host-Reaktion). Diese Konstellation ist nur bei der Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen bzw. von Knochenmark gegeben.

Histokompatibilitäts- oder Transplantationsantigene

HLA-System

Die wichtigsten Transplantationsantigene wurden beim Menschen zuerst an den Leukozyten nachgewiesen. Man bezeichnete sie deshalb als HLA(human leucocyte antigen)-Moleküle. Kodiert werden sie von den HLA-Genen am Chromosom 6, wo sie gemeinsam mit anderen Genen den sog. Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC: major histocompatibility gene complex) bilden. Die HLA-Gene werden als Haplotyp vererbt, so dass 2 von 4 Geschwistern die Chance haben, HLA-identisch zu sein.

Durch eine Vielzahl von Allelen erhält das Muster der **HLA-Gene** eine hohe **Individualspezifität.**

8

> **Die HLA-Genprodukte sind die MHC-Moleküle der Klassen I und II. Bei Transplantationen stellen sie die maßgeblichen Antigene dar, die zur Vermeidung von Abstoßungsreaktionen möglichst gut übereinstimmen sollten.**

Viel größere Bedeutung als im Transplanationswesen haben die **MHC-Moleküle** jedoch für die **adaptive Immunität,** bei der sie nicht als Antigene, sondern **als antigenpräsentierende Moleküle** fungieren (▶ Kap. 8.1.2). In dieser Funktion sind sie auch bei den **Autoimmunkrankheiten** wichtig, weil sie die Autoantigene den autoreaktiven Th-Zellen präsentieren. Mit der Struktur der MHC-Moleküle variiert auch ihre Affinität für antigene Peptide. Daher ist es verständlich, dass diverse Autoimmunkrankheiten mit bestimmten **HLA-Genen assoziiert** sind (▶ unten).

MHC-Klasse-I-Moleküle

Mit Ausnahme der Erythrozyten weisen alle Körperzellen und die Thrombozyten an ihrer Oberfläche MHC-Moleküle der Klasse I auf. Sie bestehen aus einer von den Loci A, B oder C kodierten hochpolymorphen (d.h. in vielen gentischen Varianten vorkommenden) α-Kette und dem nicht polymorphen β2-Mikroglobulin, dessen Gen auf dem Chromosom 15 liegt. Daraus resultieren auf beiden Allelen zusammen pro Individuum 6 differente MHC-Gene der Klasse I. Die beiden äußeren Domänen des Moleküls bilden eine Spalte in der ein Peptid aus dem Zellinnern liegt. In den Wänden und am Boden des Spalts ist die Sequenz der Aminosäuren variabel und damit auch die Bindungsfähigkeit für Peptide.

MHC-Klasse-II-Moleküle

Im Gegensatz zu den MHC-Molekülen der Klasse I werden sie nur von B-Zellen, aktivierten T-Zellen, Monozyten, Makrophagen und dendritischen Zellen exprimiert. Die MHC-II-Moleküle setzen sich ebenfalls aus einer α- und einer β-Kette zusammen. Sie werden von den MHC-Subregionen DR, DQ und DP kodiert, die in dieser Reihenfolge angeordnet sind. Jede der Subregionen hat mehrere funktionale Loci, darunter einen für eine α-Kette. Für die β-Kette gibt es in der DR-Subregion 2 unterschiedliche Loci, in den Subregionen DQ und DP jeweils nur ein funktionales β-Gen. Jedes Individuum hat demnach auf beiden Allelen zusammen 8 verschiedene Genloci für MHC-II-Moleküle. In der Subregion DQ sind die Gene für beide Ketten polymorph, in den Subregionen DR und DP hauptsächlich die β-Kettengene. Auch die MHC-II-Moleküle bilden mit den äußeren Domänen einen Spalt mit polymorphen Aminosäuresequenzen für die Aufnahme von Peptiden.

Nicht-HLA-Antigene

Neben den MHC-Genen der Klassen I und II gibt es Minor-Histokompatibilitätsantigene (MiHA), die trotz geringerer antigener Potenz zu Abstoßungsreaktionen führen. Ihre Existenz wird durch die Beobachtung bewiesen, dass auch von HLA-identischen Geschwistern gespendete Allotransplantate abgestoßen werden. Als Fremdantigen wirkt in diesen Fällen das von den kompatiblen MHC-Molekülen präsentierte fremde Peptid.

Kompatibilitätstestung

HLA-Matching

Klinisch relevant sind bei der Organtransplantation die **Klasse-I-Antigene HLA-A, HLA-B, HLA-C** und die **KLasse-II-Antigene HLA-DR,** die an Spender- und Empfängerlymphozyten bestimmt werden. Das geschieht hauptsächlich bei der Spenderauswahl für Nierentransplantationen. Wegen des Spendermangels einerseits und der Eilbedürftigkeit der Transplantation andererseits wird bei anderen Organtransplantationen auf das HLA-Matching verzichtet. Dieses Vorgehen ist möglich geworden, seit ein großes Arsenal immunsuppressiver Pharmaka zur Verfügung steht, die Abstoßungsreaktionen unterdrücken.

Bestimmung der ABO-Blutgruppen

Die Übereinstimmung der ABO-Gruppen ist bei jeder Transplantation obligatorisch.

Kreuzprobe

In jedem Fall ist das Empfängerserum auf transplantationsrelevante Antikörper zu testen. Das geschieht mit dem Mikrolymphozytentoxizitätstest (LCT). Bei positivem Testergebnis muss die Transplantation unterbleiben, weil sonst eine hyperakute Abstoßungsreaktion droht.

8.3.2 Transplantatabstoßung

Hyperakute Abstoßung

Beginnt innerhalb von Minuten oder Stunden, stets vor Ablauf des ersten Tages nach der Transplantation. Verantwortlich für die stürmische Abwehrreaktion sind **präformierte, komplementaktivierende HLA-Antikörper des Empfängers,** die sich z.B. nach vorausgegangenen Bluttransfusionen oder Schwangerschaften gebildet haben können.

Solche Antikörper greifen das Gefäßendothel des Transplantats an, aktivieren die Gerinnungskaskade und führen durch Thrombosierung der Gefäße schnell zu ischämischen Transplantatnekrose. Durch Immunsuppressiva ist dieser Ablauf nicht zu stoppen.

Akute Abstoßung

Setzt gewöhnlich zwischen dem 5. und 90. Tag nach der Transplantation, in den meisten Fällen mit Fieber ein. Das Transplantat reagiert mit lokalen Entzündungszeichen (Ödem, zelluläre Infiltration, Funktionsverlust und Nekrose). In diesem Fall handelt es sich nicht um eine humorale, sondern um eine **zelluläre Abwehrreaktion.** Zwei **Wege** gibt es, auf denen dazu Antigene des Spenders den T-Zellen des Empfängers präsentiert werden können:

- Ein Weg ist die Übertragung antigenpräsentierender dendritischer Zellen des Spenders auf den Empfänger, bei dem sie im lymphatischen Gewebe sesshaft werden und mit allogenen MHC-Molekülen spezifische CD8+-T-Zellen des Empfängers aktivieren. Diese treten dann ins Transplantat über und verrichten ihr Zerstörungswerk.
- Der zweite Weg ist die Aufnahme von Proteinen, inklusive MCH-Molekülen des Spenders durch antigenpräsentierende dendritische Zellen des Empfängers. Nach Prozessierung des antigenen Materials werden daraus den spezifischen T-Zellen des Empfängers Peptide präsentiert.

Mit immunsuppressiven Pharmaka lässt sich die akute Abstoßungsreaktion meistens beherrschen.

Chronische Abstoßung

Man erkennt sie an einem allmählichen **Nachlassen der Transplantatfunktionen,** das Monate oder Jahre nach der Übertragung beginnt und sich durch Immunsuppressiva schlecht beeinflussen lässt. Im Transplantat sind meistens keine Zellinfiltrate zu finden, nicht selten aber **Gefäßobliterationen** und **Narben.**

An der **Niere** entwickelt sich eine **ausgeprägte Arteriolosklerose,** die oft mit interstitieller Fibrose, Glomerulopathie und fokaler Tubulusatrophie verbunden ist.

Am **Herzen** resultiert eine der Arteriosklerose ähnliche **koronare Gefäßerkrankung.**

Die **Lunge** zeigt eine Bronchiolitis obliterans.

Die **Leber** entwickelt eine progressive Cholestase.

Die Pathogenese der chronischen Abstoßung ist nicht genau geklärt. Teils dürfte es sich um Vernarbungsprozesse nach rezidivierenden akuten Abstoßungsschüben, teils um schleichende Immunreaktionen handeln.

8.3.3 Graft-versus-Host-Krankheit (GVHD)

Definition. Es handelt sich um eine häufige immunologische Komplikation, die nur nach Transplantation von Knochenmark oder hämatopoetischen Stammzellen auftritt. Letztere werden mit dem Wachstumsfaktor G-CSF aus dem Knochenmark mobilisiert und durch Leukopherese aus dem peripheren Blut gewonnen.

Pathomechanismus. Die GVHD ist Ausdruck einer immunologischen Reaktion des Transplantats gegen den Empfänger und damit das Gegenstück zur Transplantatabstoßung. Induziert wird sie durch reife Spender-T-Zellen, die das Transplantat kontaminieren und von antigenpräsentierenden Zellen des Empfängers aktiviert werden. Die dabei notwendige Co-Stimulation wird durch Zytokine begünstigt, die sich bei der Konditionierung des Spenders in den Geweben angesammelt haben. Es kommt zum immunologischen Angriff von zytotoxischen CD8+-T-Zellen und T-Helferzellen auf HLA- und Minor-Antigene an körpereignen Strukturen, ganz ähnlich wie bei den Autoimmunkrankheiten. Patienten mit Leukämie oder lymphatischen Neoplasien können von einer Graft-versus-Leukämie-Reaktion profitieren.

Klinik.
Akute GVHD: Sie beginnt meistens zwischen dem 10. und 28. Tag nach der Transplantation und befällt die Haut, den Gastrointestinaltrakt und die Leber. Der klinische Schweregrad reicht von einem leichten Hautausschlag an Handflächen und Fußsohlen, verbunden mit geringen Leberfunktionsstörungen und Abdominalbeschwerden, bis zu einem lebensbedrohlichen Krankheitsbild mit generalisierter exfoliativer Dermatitis, profusen Diarrhöen, schweren Bauchkrämpfen und Ulzerationen im distalen Dünndarm sowie einem Ikterus, dem eine nekrotisierende Cholangiolitis zugrunde liegt.

Chronische GVHD: Die Symptome setzen 3–15 Monate nach der Transplantation ein, entweder im Anschluss an eine akute GVHD oder de novo. Die klinischen Manifestationen differieren von denen der akuten GVHD und erinnern an verschiedene Kollagenkrankheiten mit autoimmunologischer Pathogenese. Betroffen sind 30–40% der transplantierten Patienten. In der Reihenfolge abnehmender Häufigkeit kommt es zu Hautveränderungen (Pigmentanomalien, Erythem, Sklerodermie), Leberfunktionsstörungen (Entzündung der Periportalfelder mit Cholestase), oraler Mukositis, okularem Sicca-Syndrom, Ösophagitis, Serositis und Myositis. Als Spätfolgen drohen Gelenkkontrakturen und Verkrüppelung. Besonders gefährdet sind die Patienten durch Infektionen mit einigen Viren (CMV, Herpes simplex, Varizellen-Zoster-Virus) und mit grampositiven Bakterien.

! Bedrohlichste Komplikation ist eine meistens durch das CMV verursachte interstitielle Pneumonie.

8.3.4 Immunsuppression

Indikationen. Bei Organtransplantationen zur Prophylaxe und Therapie der Transplantatabstoßung. Bei der Transfusion von Knochenmark oder hämatopoetischen Stammzellen zur Prophylaxe und Therapie der Graft-versus-Host-Krankheit.

Immunsuppressive Medikamente

Glukokortikoide: Schalten die Gene der meisten Zytokine aus und hemmen dadurch die Proliferation aktivierter T-Lymphozyten. Eine längere Überdosierung führt zum Cushing-Syndrom.

Calineurin-Inhibitoren: Ciclosporin und Tacrolimus. Beide hemmen Calcineurin, eine calciumabhängige Proteinphosphatase, und damit die Signaltransduktion in den T-Zellen. Auf diese Weise werden T-Zell-abhängige Immunreaktionen unterdrückt. In der Anwendung sind beide durch Nephrotoxizität limitiert.

Antiproliferative und antimetabolische Pharmaka:
- **Sirolimus (Rapamycin):** Hemmt die Aktivierung der T-Zellen durch Zytokine. Seine Wirkung dauert nach dem Absetzen lange an. Es könnte demnach Immuntoleranz erzeugen. Da es nicht nephrotoxisch ist, kann es in Kombinationen die Calcineurin-Inhibitoren ersetzen.
- **Everolimus:** Dem Sirolimus chemisch und in der Wirkung ähnlich. Erreicht aber wegen kürzerer Halbwertszeit schneller konstante Spiegel.
- **Azathioprin:** Seine Metaboliten hemmen die Purin-Neusynthese und damit die Zellproliferation. Es wird bei der Prävention der Transplantatabstoßung als Zusatzmittel eingesetzt.
- **Mycofenolatmofetil (MMF):** Der Metabolit Mycophenolsäure hemmt das Enzym Inosinmonophosphat-Dehydrogenase und damit die Synthese von Guaninnukleotid. Besonders unterdrückt wird die Proliferation von B- und T-Zellen. Das Mittel wird zur Prophylaxe der Transplantatabstoßung eingesetzt.

Antikörper: Mit ihnen lassen sich wichtige Oberflächenmoleküle der T-Lymphozyten ausschalten.
- **Antithymozytenglobulin (ATG):** Es wird vom Kaninchen gewonnen und enthält zytotoxische Antikörper gegen die Marker CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD25, CD44, CD45 und gegen MHC-Moleküle der Klassen I und II. Es wird bei akuter Abstoßung von Nierentransplantaten eingesetzt. Es kann als Fremdprotein Antikörper gegen sich induzieren und zur Serumkrankheit führen.
- **Muromonab-CD3 (OKT3):** Der monoklonale Mäuseantikörper ist gegen eine Kette im Proteinkomplex CD3 gerichtet, der neben dem T-Zellrezeptor liegt und der Signalübertragung dient. Der T-Zellrezeptor wird internalisiert und damit ausgeschaltet. Die T-Zellen verschwinden innerhalb von Minuten aus der Zirkulation. Es kommt dabei zu einem »cytokine releasing syndrome« mit Schüttelfrost und Fieber, dem mit Glukokortikoiden vorzubeugen ist. Anwendung bei akuten Abstoßungsreaktionen.

Humanisierte monoklonale Antikörper:
- **Anti-CD3-Antikörper:** Sie sind besser verträglich als die Mäuseantikörper gegen CD3.
- **Anti-CD25-Antikörper:** Die beiden etwas unterschiedlichen Präparate heißen **Daclizumab** und **Basiliximab.** Beide greifen am Rezeptor für Interleukin-2 an. Anwendung bei akuter Abstoßung.

Immunsuppression bei Organtransplantation

Zu unterscheiden ist zwischen:
- Basisimmunsuppression und
- Therapie bei akuter Abstoßung.

Zu Beginn wird eine höher dosierte Induktionsbehandlung durchgeführt, um das Angehen des Transplantats zu sichern. Dazu werden hochdosiertes Methylprednisolon i.v. in Kombination mit Ciclosporin oder Tacrolimus eingesetzt. In der **Basistherapie** werden z.B. niedrig dosierte Glukokortikoide mit Ciclosporin oder MMF kombiniert. Bei **Abstoßungszeichen** wird **hochdosiertes Methylprednisolon** injiziert und mit einem der Antikörperpräparate kombiniert. Gegen die Abstoßung sind in zweiter Linie **Azathioprin** und **Sirolimus** wirksam.

Bei den verschiedenen Organtransplantationen variieren die Behandlungsprotokolle.

Immunsuppression bei Graft-versus-Host-Krankheit

In der **Induktionsphase** ist hoch dosiertes Methylprednisolon das Mittel der Wahl, nötigenfalls ergänzt durch einen der humanisierten monoklonalen Antikörper. In der **Langzeitbehandlung** werden Prednison und Ciclosporin im täglichen Wechsel gegeben. Anders als nach Organtransplantationen ist bei Knochenmarktransplantierten keine unbefristete immunsuppressive Behandlung erforderlich. Nach 2–3 Jahren macht die chronische GVHD allmählich einer immunologischen Toleranz gegen den Empfänger Platz, deren Mechanismus nicht geklärt ist. Vermutlich werden reaktive T-Zellen, die aus den transplantierten Stammzellen hervorgehen, dann bereits vor der Ausreifung eliminiert.

8.4 Autoimmunkrankheiten

Autoimmunkrankheiten
Systemischer Lupus erythematodes (SLE)
Sklerodermie
Sjögren-Syndrom
Dermatomyositis
Polyarteriitis nodosa (PAN)
Churg-Strauss-Syndrom
Wegener Granulomatose
Arteriitis temporalis
Polymyalgia rheumatica

8.4.1 Autoimmunität

Definition. Unter Autoimmunität versteht man humorale und zelluläre Immunreaktionen gegen Antigene der eigenen Körpersubstanz.

Ätiologie.

Genetische Disposition: Viele Autoimmunkrankheiten treten familiär gehäuft auf und sind mehr oder weniger eng mit bestimmten HLA-Genotypen assoziiert. Da monozygote Zwillinge im Höchstfall zu 60% erkranken, müssen bei der Entstehung dieser Krankheiten erbliche und Umweltfaktoren zusammenwirken. Es ist naheliegend anzunehmen, dass die HLA-Moleküle keine unbeteiligten genetischen Marker sind, sondern selbst an der Autoimmunisierung teilnehmen. Denn von ihnen werden alle antigenen Peptide präsentiert, wobei es von ihrer sehr polymorphen Proteinstruktur abhängt, welche Peptide sie binden können. Für einige Autoimmunkrankheiten sind die mit ihnen assoziierten HLA-Antigene und das mit diesen Markern verbundene relative Erkrankungsrisiko in ◘ Tab. 8.2 angegeben. Mit verfeinerter gentechnologischer Typisierung lassen sich die assoziierten HLA-Allele noch differenzierter erfassen. Ein zweites Allel kann in manchen Fällen die genetische Disposition verstärken oder wieder aufheben.

Exogene Kausalfaktoren: Die äußeren Bedingungen, unter denen Autoimmunität auftritt bzw. die immunologische Selbsttoleranz aufgehoben wird, sind noch weitgehend ungeklärt. In Betracht kommen Virusinfekte, Gewebezerstörungen (wie beim Dressler-Syndrom nach Herzinfarkt) und einige Pharmaka, wie Procainamid und Methyldopa, die Autoimmunphänomene induzieren können.

Pathogenetische Mechanismen. Da die klinischen Manifestationen der Autoimmunität stark voneinander abweichen, dürfte auch ihre Pathogenese uneinheitlich sein. Einige Hypothesen zur Autoimmunisierung seien genannt.

Persistierende autoreaktive T-Zellen: Im Abschnitt über die immunologische Toleranz wurde dargelegt, dass autoreaktive T- und B-Lymphozyten zum großen Teil schon pränatal im Thymus bzw. lymphatischen Gewebe eliminiert werden (▶ Kap. 8.1.2). Es bleiben aber postnatal Immunzellen mit mittlerer und schwacher Bindungskraft für Autoantigene zurück, die in der Peripherie eliminiert oder supprimiert werden müssen. Das geschieht hauptsächlich durch Suppressor-CD8+-T-Zellen. Man kann sich vorstellen, dass Störungen der peripheren Kontrolle autoreaktiver T-Zellen zu diversen Autoimmunkrankheiten führen. Unspezifisch gefördert werden Autoimmunreaktionen von Zytokinen (NF-γ und TNF-α) in Entzündungsherden.

- **Abkapselung oder ungenügende Expression des Autoantigens:** Die korrespondierenden T-Zellen würden erhalten bleiben, wenn im vulnerablen Stadium ihrer Differenzierung im Thymus der zur Elimination notwendige Antigenkontakt unterbleibt oder zu schwach ist.
- **Störung des Deletionsmechanismus:** Autoantigene T-Zellen erleiden im Thymus beim Antigenkontakt einen programmierten Zelltod (Apoptosis). Dazu ist anscheinend ein Co-Signal nötig, das von der antigenpräsentierenden Zelle auf ein bestimmtes Oberflächenmolekül der T-Zelle übertragen wird. Defekte der Co-Stimulation könnten das Überleben diverser autoreaktiver T-Zellen erklären.

Entstehung autoreaktiver B-Zellen durch somatische Mutation: In naiven B-Zellen findet nach dem Antigenkontakt an den Genen für die variablen Abschnitte der Antigenbindungsstellen eine Hypermutation statt, bei der autoreaktive B-Zellen entstehen könnten.

Veränderung körpereigener Antigene: Ebenso wie auf Fremdantigene spricht das Immunsystem auf neue Antigendeterminanten in der körpereigenen Substanz an. Diese entstehen wahrscheinlich bei der Denaturierung von Zellen und Geweben durch exogene Faktoren (Bestrahlung, Chemikalien, Hitze, Krankheitserreger) und bei Nekrosen. Mit der Bildung von Neoantigenen ist auch bei der Karzinogenese zu rechnen. Dem Immunsystem obliegt es dann, die mutierten Zellen zu vernichten. Bei persistierenden Viruserkrankungen werden virusinfizierte Zellen durch zytotoxische CD8+-T-Zellen abgetötet.

Immunologische Kreuzreaktionen: Bei Immunreaktionen gegen exogene Antigene, die mit körpereigenen strukturverwandt sind (molekulare Mimikry), kann es vorkommen, dass die produzierten Antikörper und zytotoxischen T-Zellen auch mit Autoantigenen in Reaktion treten, selbst wenn sie zu ihnen nicht so genau passen wie das induzierende Fremdantigen.

Klinik. Die Immunabwehr von Infektionen geht meistens mit Allgemeinsymptomen wie Krankheitsgefühl, Schwäche, Fieber, Blutsenkungsbeschleunigung und Blutbildveränderungen ein-

◘ Tabelle 8.2. Assoziation von HLA-Antigenen und Autoimmunkrankheiten

Krankheit	HLA-Marker	Relatives Risiko (in %)
Typ-1-Diabetes	DQ3.2(DQw8) DR3	8,0 3,3
Systemischer Lupus erythematodes	DR2/DQ DR3	3,5 3,0
Sjögren-Syndrom	DR3	6,0
Rheumatoide Arthritis (RA)	Dw4(DR4) Dw14(DR4)	6,1 4,6
Juvenile RA	Dw4(DR4) Dw14(DR4)	12,9 11,3
Morbus Bechterew	B27	87,0
Morbus Reiter	B37	37,0
Zöliakie	DR3 oder DR 5/7	10,8
Morbus Basedow	DR3	3,3
Multiple Sklerose	Dw2(DR2)	2,7
Myasthenia gravis	DR3	3,3
Pemphigus vulgaris	Dq10(DR4)	14,4

her. Ähnlich in Mitleidenschaft gezogen ist bei den meisten systemischen Autoimmunkrankheiten der Allgemeinzustand der Patienten. Da die organlimitierten Autoimmunprozesse nicht mit entzündlichen Allgemeinerscheinungen verbunden sind, hat es lange gedauert und experimenteller Untersuchungen bedurft, bevor ihre Immunpathogene erkannt wurde.

Diagnostik. Die meisten Autoimmunkrankheiten sind durch das Auftreten bestimmter Autoantikörper gekennzeichnet. Viele der Autoantikörper tragen durch eine Reaktion mit Oberflächen- und Matrixantigenen oder durch die Bildung komplementaktivierender Immunkomplexe entscheidend zur Pathogenese bei. Doch üben nicht alle eine schädigende Wirkung aus. Viele stellen nur Indikatoren des autoimmunologischen Geschehens dar, das sowohl die Produktion von Autoantikörpern als auch zellvermittelte Immunreaktionen umfassen kann.

Auf zellvermittelte Immunreaktionen weisen Ansammlungen von Makrophagen und T-Zellen im Gewebe hin. Die Identifizierung autoreaktiver T-Zellen bereitet aber große Schwierigkeiten und spielt in der diagnostischen Praxis keine Rolle.

8

Autoimmunkrankheiten

Die wichtigsten Autoimmunkrankheiten sind in Tab. 8.3 zusammengestellt.

Tabelle 8.3. Autoimmunkrankheiten

Organspezifische Autoimmunkrankheiten	– Morbus Basedow – Hashimoto-Thyreoiditis – Diabetes mellitus Typ 1 – autoimmuner Morbus Addison – Polyglanduläres Autoimmunsyndrom – Autoimmunhepatitis – Goodpasture-Syndrom – perniziöse Anämie – autoimmunhämolytische Anämie – autoimmune Thrombozytopenie – Pemphigus vulgaris – Myasthenia gravis – multiple Sklerose – sympathische Ophthalmie
Systemische Autoimmunkrankheiten (► Kap. 8.4.2 bis 8.4.10)	– systemischer Lupus erythematodes – Sklerodermie – Sjögren-Syndrom – Dermatomyositis – Polyarteriitis nodosa (PAN) – Wegener-Granulomatose – rheumatoide Arthritis – Polymyalgia rheumatica – Arteriitis temporalis

8.4.2 Systemischer Lupus erythematodes (SLE)

Definition. Generalisierte Autoimmunkrankheit, die mit fieberhaften Schüben verläuft und durch Autoantikörper und Immunkomplexe zu entzündlichen Läsionen an Haut, Gelenken, inneren Organen und am Nervensystem führt.

Vorkommen und Häufigkeit. In den USA und in Nordeuropa variiert die Prävalenz des SLE zwischen 15 und 50 Fällen auf 100.000 Einwohner. Frauen erkranken 9-mal häufiger als Männer. Die meisten weiblichen Patienten sind im gebärfähigen Alter.

Ätiologie und Pathogenese.
Genetische Disposition: Sehr deutlich ist sie an den Konkordanzraten des SLE bei monozygoten Zwillingen abzulesen, die 50–60% betragen. Die HLA-Konstellation DR3/DQ auf einem Haplotyp erhöht das Risiko für SLE zweifach, auf beiden Haplotypen vier- bis sechsfach. Anomalien an den Genen der Komplementfaktoren Clq, C2 und C4 beeinträchtigen die Funktion des Komplementsystem bei der Clearance von Immunkomplexen und Zelldetritus. Am Chromosom 16 ist ein weiteres disponierendes Gen vorhanden. Anscheinend ist auch die periphere Suppression von autoreaktiven Immunzellen gestört.

Exogene Faktoren: Durch UV-Licht werden häufig Schübe des SLE ausgelöst. Diesen Effekt erklärt man mit gesteigerter Apoptose von Keratinozyten und der damit verbundenen Freisetzung von Kernmaterial. Diverse Pharmaka (Hydralazin, Propafenon, Betablocker, ACE-Blocker, Carbamazepin u.a.) können ein Lupus-Syndrom induzieren.

Hormonale Einflüsse: Besondere Bedeutung kommt den Östrogenen zu, da Frauen, die im gebärfähigen Alter sind oder Östrogene einnehmen eklatant häufiger an SLE erkranken als Männer. Östrogene binden an T- und B-Zellen und scheinen sie zu **stimulieren.**

Pathogene Immunphänomene: Durch Th2-Zellen aktivierte B-Lymphozyten produzieren diverse Autoantikörper gegen Gewebestrukturen. Außerdem entstehen Immunkomplexe, die lange zirkulieren und durch Komplementaktivierung zur Freisetzung von Chemotaxinen und vasoaktiven Peptiden führen. Die meisten Autoantikörper sind gegen Kernmaterial aus zerstörten Zellen gerichtet. Etliche dieser Antigene werden mit dem Test auf antinukleäre Faktoren (ANA) erfasst, der bei 98% der Patienten positiv ausfällt. Spezifische Antikörper sind gegen Histone sowie gegen Komplexe aus DNA/Protein und RNA/Protein gerichtet. Insgesamt konnten über ein Dutzend unterschiedlicher Autoantikörper identifiziert werden.

Klinik.
Initialsymptome
In vielen Fällen beginnt der SLE akut mit Fieber, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, Arthralgien, typischen Hautveränderungen und anderen Organmanifestationen. Nicht selten geht dem

fieberhaften Ausbruch der Krankheit aber ein längeres oligosymptomatisches Stadium voraus. So kann sich ein SLE hinter einer chronischen Polyarthritis, einem makulopapulösen Hautausschlag, einer Alopezie und einem Raynaud-Phänomen verbergen. Auch Thrombozytopenie, Anämie, renale Hypertonie und neurologische Störungen kommen als Frühsymptome vor.

Organmanifestationen
Das Spektrum der Organmanifestationen ist variabel, ebenso der Schweregrad der Erkrankung, der leicht, mittelschwer, schwer oder fulminant sein kann. Oft nimmt die Zahl der betroffenen Organe im Krankheitsverlauf zu.

Haut: Folgende Erscheinungsbilder sind zu unterscheiden:

- **Akuter kutaner LE:** Schmetterlingsförmiges Gesichtserythem, fixierte urtikarielle Plaques oder makulopapulöse Effloreszenzen an sonnenexponierten Stellen, selten auch bullöse Läsionen (Abb. 8.10) und stets mit systemischen Manifestationen verbunden.
- **Subakuter kutaner LE:** Kleinknotiger, schuppender, psoriasiformer oder annulärer Ausschlag, überwiegend an lichtexponierten Stellen. Die Mehrzahl der Patienten hat **systemische Manifestationen** und antinukleäre Antikörper, doch ist der klinische Verlauf relativ gutartig, da Nieren und Nervensystem verschont bleiben.
- **Chronisch-diskoider LE:** Scheibenförmige Herde an **Wangen, Ohrmuscheln** und auf dem **behaarten Kopf,** die **3 Stadien** durchlaufen (Abb. 8.11):
  - erhabenes, infiltriertes Erythem
  - Schuppung und Hyperkeratose
  - Atrophie mit Vernarbung der Haarfollikel und Depigmentierung.

  Analoge Läsionen kommen in 5–15% der Fälle an der **Mundschleimhaut** vor. Der diskoide LE bleibt bei 90% der Patienten auf die Haut beschränkt, bei den übrigen erfolgt der Übergang in einen SLE.
- **Unspezifische kutane Läsionen:** Raynaud-Phänomen, Livedo reticularis (netzförmige Hautzyanose), Vaskulitis mit kleinen nekrotischen Ulzera an Handflächen und Fußsohlen, Nagelwallveränderungen (Rötungen mit Atrophien und Teleangiektasien), nicht vernarbende diffuse Alopezie, Pannikulitis mit subkutanen schmerzhaften Knoten unter intakter Haut.



Abb. 8.10. Systemischer Lupus erythematodes. Schmetterlingsförmiges entzündliches Erythem der Gesichtshaut mit Schuppung (aus Braun-Falco et al.: Dermatologie und Veneralogie. Springer, Berlin 2005)

Gelenke: Fast alle Patienten leiden an **Arthralgien** und **Myalgien.** Hinzu kommen oft sehr **schmerzhafte Arthritiden,** hauptsächlich der Finger-, Hand- und Kniegelenke. Im Gegensatz zur rheumatoiden Arthritis bleiben Knorpelerosionen aus. Die Läsionen betreffen vorwiegend Gelenkkapseln und Sehnenscheiden und können zu reponiblen Deviationen führen. Als **Komplikation** der Steroidtherapie kommen **schmerzhafte ischämische Knochennekrosen** vor, namentlich im Bereich der großen Gelenke.

Nieren: Bioptisch sind fast immer Läsionen festzustellen, doch werden sie nur bei 50% der Patienten klinisch manifest. Man findet mesangiale, fokale, segmentale, diffuse und membranöse Glomerulonephritiden mit Niederschlägen von Immunkomplexen. **Klinische Manifestationen** sind **Albuminurie** (auch mit ne-



Abb. 8.11. Diskoider Lupus erythematodes. Hyperkeratotische Herde, Hypopigmentierung und Mutilation im Gesicht (aus Braun-Falco et al.: Dermatologie und Veneralogie. Springer, Berlin 2005)

phrotischem Syndrom), **Hypertonie, Azotämie** und **fortschreitende Niereninsuffizienz.** Zum terminalen Nierenversagen kommt es in 5–10% der Fälle.

Nervensystem: Zu den Symptomen der **ZNS-Beteiligung** gehören **Depressionen, Angstzustände, Wahrnehmungsstörungen, Psychosen, Krampfanfälle, fokale Hirninfarkte und Hirnnervenlähmungen.** Am **Rückenmark** kann es zur **Querschnittsmyelitis,** am **peripheren Nervensystem** zur **sensomotorischen Neuropathie** kommen. Von schweren neuropsychiatrischen Komplikationen sind etwa 35% der Kranken betroffen.

Augen: Beteiligt in annähernd 15% der Fälle mit retinaler Vaskulitis, Konjunktivitis, Episkleritis oder Sicca-Syndrom.

Lungen: Pleuritis und **Pneumonitis** im **Akutstadium** häufig. Relativ selten resultiert eine Arteriitis pulmonalis mit pulmonaler Hypertonie. Lungenembolien bei Lupus-Antikoagulanz-Thrombose-Syndrom (▶ Kap. 7.4).

8

Herz: Perikarditis und **Pleuritis** sind als kombinierte Manifestationen einer Serositis oft die Initialsymptome und stets von **hohem Fieber** begleitet. Myokarditis und Endokarditis (Libman-Sacks) kommen selten vor. Letztere erzeugt meistens nur diskrete Klappenläsionen, disponiert aber zur infektiösen Endokarditis.

Gefäße: Erhöhtes **Thromboembolierisiko** in Arterien und Venen aller Größen durch Antiphospholipid-Antikörper einschließlich Lupusantikoagulanz (▶ Kap. 7.4). Vaskulitische Läsionen in diversen Organen. Arteritiden großer Arterien entwickeln sich selten.

Gastrointestinaltrakt: Peritonitis im Rahmen einer Serositis, Vaskulitis mit ischämischen Darmnekrosen und Pankreatitis. In 30% der Fälle leichte Leberfunktionsstörungen.

Blutbildendes und lymphatisches System: In akuten Phasen **Anämie** der chronischen Krankheiten (▶ Kap. 7.2). Selten immunhämolytische Anämien mit positivem Coombs-Test. Bei etwa 50% der Patienten **Leukopenie** ($<4\times10^3/mm^3$) mit absoluter **Lymphopenie** ($<1500/mm^3$) durch antileukozytäre Antikörper, Sequestration oder gesteigerte Utilisation. Bei 40% **Thrombopenie** ($<100\times10^3/mm^3$) durch Antikörper oder ein Antiphospholipid-Thrombose-Syndrom (▶ Kap. 7.4). Lymphadenopathie in 20%, Splenomegalie in 15% der Fälle.

Laborbefunde

Antinukleäre Antikörper (ANA): In 98% der Fälle ist die ANA-Reaktion positiv. Sie erfasst Autoantikörper gegen diverse Kernsubstanzen, die im Einzelnen differenziert werden können:

- **Anti-dsDNA:** IgG-Antikörper gegen doppelsträngige DNA (dsDNA) sind für den SLE spezifisch und sichern die Diagnose. Man findet sie in 70% der Fälle, aber nur selten beim medikamentös induzierten SLE. In manchen Fällen korreliert der Titer mit dem Schweregrad sowie dem Auftreten einer Nephritis und Vaskulitis. Antikörpern gegen einsträngige DNA kommt keine Spezifität zu.
- **Anti-Sm:** Spezifisch für SLE, positiv in 25–30% der Fälle. Das Sm-Antigen (benannt nach dem Patienten Smith, mit dessen Serum es entdeckt wurde) umfasst kleine, aus dem Zellkern extrahierbare Komplexe aus Proteinen und uridinreichen RNA-Molekülen,(small nuclear ribonucleoprotein complex: snRNP).
- **Anti-Cardiolipin und Lupus-Antikoagulans:** Unspezifische Antikörper, die beim SLE nicht selten vorkommen. Sie bedeuten ein Risiko für arterielle und venöse Thrombosen und für Fehlgeburten (▶ Kap. 7.4)
- **LE-Zelltest:** In früheren Jahrzehnten wichtigster Test auf SLE, aber nicht streng spezifisch. LE-Zellen sind Granulozyten mit runden hyalinen Einschlüssen aus phagozytiertem Zellkernmaterial. Sie entstehen in vitro, wenn man defibriniertes Blut des Patienten 2 Stunden bei 37 °C inkubiert.

BKS, Serumelektropherogramm, Rheumafaktor: Die BKS ist im akuten Stadium des SLE stark beschleunigt, normalisiert sich aber unter effektiver Glukokortikoidtherapie schnell. Das CRP steigt relativ gering an. Im Elektropherogramm sind α_2- und γ-Globuline vermehrt. Rheumafaktoren findet man bei etwa 30% der Patienten.

Blutbild: Am häufigsten findet man eine normochrome Anämie, eine Leukopenie mit Lymphopenie und eine Thrombopenie mäßigen Grades. Ein positiver Coombs-Test kommt auch ohne Hämolysezeichen vor. Infektionen und Glukokortikoide führen zur Leukozytose. Blutungen treten bei hochgradigen Thrombopenien auf, durch das Lupusantikoagulans nur vereinzelt.

Urinanalyse und Serumkreatinin: Bei Nierenbeteiligung kommt es zur Proteinurie, die unter Zunahme zum nephrotischen Syndrom führen kann. Ein Sediment mit Leukozyten, Erythrozyten, hyalinen und granulierten Zylindern weist auf einen aktiven Entzündungsprozess hin. Am Serumkreatinin ist die Nierenfunktion abzulesen. Sie verschlechtert sich oft nur langsam, gelegentlich aber in kurzer Zeit.

Diagnostik. Die Diagnose ist leicht, wenn die Patienten 3 oder 4 typische Symptome aufweisen, wie Gesichtserythem, antibiotikaresistentes Fieber, Arthritis und Pleuroperikarditis. An einen SLE ist auch bei jeder isolierten Polyarthritis und Nephritis zu denken sowie bei unklaren Anämien und Thrombozytopenien, vor allem, wenn sie mit einer hohen BKS einhergehen. Zu sichern ist die Diagnose erst durch den Nachweis von Anti-dsDNA oder Anti-Sm.

Der medikamentös induzierte SLE verläuft oft weniger dramatisch. Er geht mit Fieber, Myalgien, Pleuroperikarditis und Arthralgien einher, aber nicht mit renalen, neuropsychiatrischen und hämatologischen Manifestationen.

Therapie. Für den idiopathischen SLE gibt es keine kurative Therapie. Es gelingt aber, den autoimmunologischen Entzündungsprozess langfristig zu unterdrücken. Spontanheilungen sind extrem selten. Der medikamentös induzierte SLE ist dagegen meistens reversibel.

Akute Phasen: Indikation für Glukokortikoide, von denen Prednison bevorzugt wird. **Initialdosis** je nach Schweregrad 50–100 mg täglich, verteilt auf 2 Einzeldosen. In schwersten Fällen Methylprednisolon i.v. (1 g/Tag für 3 Tage). Fieber, Gelenkschmerzen und Pleuroperikarditiden klingen meistens innerhalb weniger Tage ab. Parallel dazu geht die BKS zurück, häufig auch der Anti-DNA-Titer, doch verschwinden die antinukleären Antikörper nicht. Die Prednisondosis ist dann stufenweise auf eine möglichst niedrige **Erhaltungsdosis** zu reduzieren.

Bei **ungenügendem Steroideffekt** und in jedem Fall von **Lupusnephritis** ist zusätzlich **Cyclophospamid** indiziert (500–1000 mg i.v. 1-mal monatlich über 6 Monate).

! Hohe Cyclophosphamiddosierungen müssen mit dem Präparat Mesna kombiniert werden, weil sonst eine therapierefraktäre hämorrhagische Zystitis droht.

Zur Einsparung von Glukokortikoiden (bei hoher Erhaltungsdosis) wird mit Azathioprin (1–2,5 mg/kg/Tag) kombiniert. Mycofenolatmofetil kommt für die Kombination mit Prednison in Betracht.

Das Vorliegen eines Lupusantikoagulans oder hochtitriger Anticardiolipin-Antikörper erfordert eine Thromboembolieprophylaxe mit Heparin, später mit Cumarinen.

Subakute und chronische Phasen: Häufigstes Vorgehen ist eine **Langzeitbehandlung** mit **niedrigen Prednisondosen.** Sie sollten unter 10 mg/Tag liegen und nach Möglichkeit nur jeden 2. Tag gegeben werden. Dabei ist einer Steroidosteoporose mit Calciumsubstitution (1000 mg/Tag) und Vitamin D_3 (1000 E/Tag), sicherer noch mit Risedronsäure (5 mg/Tag) vorzubeugen. Hypertonie, Hypokaliämie und Ödemneigung lassen sich diätetisch und mit Aldosteronantagonisten kontrollieren.

Besondere Anwendungen: Bei **Arthritiden** und **Hauterscheinungen** ohne signifikante systemische Manifestationen genügen **nichtsteroidale Antiphlogistika und Antimalariamittel** (Hydrochloroquin 5 mg/kg/Tag). Deren immunsuppressive Wirkung könnte darauf beruhen, dass sie in antigenpräsentierenden Zellen die Bindung antigener Peptide an die MHC-Moleküle der Klasse II blockieren und damit ihre Expression an der Zelloberfläche verhindern. Für den in der Regel auf die Haut beschränkt bleibenden **diskoiden Lupus erythematodes** sind **Chloroquin** und **Hydroxychloroquin** die Mittel der Wahl. Alle Patientin mit Lupus erythematodes müssen sich mit **Sonnenschutzcreme** vor UV-Licht schützen. Bei **neuropsychiatrischen Komplikationen** sind neben der Basistherapie **Antiepileptika** bzw. **Antipsychiotika** indiziert.

Schwangerschaften: Diese werden bei wenig aktivem SLE gut toleriert. Verschlimmerungen lassen sich mit Glukokortikoiden beherrschen. Eine Interruption ist nicht indiziert. Die Aborthäufigkeit ist beim SLE erhöht, wahrscheinlich durch thrombogene Antiphospholipid-Antikörper, denen mit einer Heparinprophylaxe zu begegnen ist.

Die Neugeborenen sind generell gesund.

Post partum besteht eine Tendenz zur Exazerbation des SLE, die aber kein Grund ist, von Schwangerschaften strikt abzuraten.

Verlauf und Prognose. Etwa 70% der Patienten überleben länger als 10 Jahre. Der Verlauf ist durch einen Wechsel von Schüben und längeren wenig aktiven Phasen gekennzeichnet. Prognostisch ungünstig ist ein schwerer Befall von Nieren, ZNS, Lunge und Herz, wobei auch die Komplikationen der höher dosierten Therapie eine Rolle spielen. Nierentransplantierte Patienten haben vermehrt Abstoßungsreaktionen. Haupttodesursachen sind Infektionen und Niereninsuffizienz.

8.4.3 Sklerodermie

Definition. Chronische Systemerkrankung des Bindegewebes mit exzessiver Kollagenablagerung in der Haut, in Blutgefäßen und viszeralen Organen.

Vorkommen und Häufigkeit. Die Sklerodermie ist weltweit verbreitet, aber ziemlich selten. Man rechnet mit einer Prävalenz von 300 Fällen pro 1 Million Einwohner und mit Inzidenzraten von 2–20 pro 1 Million. Die Mehrzahl der Neuerkrankungen tritt in der vierten und fünften Dekade auf. Frauen sind im Verhältnis 4:1 häufiger betroffen als Männer.

Klassifizierung.
Systemische Sklerodermie: Generalisierte Form, die sich auf Haut, Blutgefäße und innere Organe erstreckt. Nach dem Ausmaß des stets symmetrischen Hautbefalls werden 2 Varianten unterschieden:
- **Diffuse Sklerodermie:** Schnell entstehende Hautverdickung an den proximalen und distalen Extremitäten, am Rumpf und im Gesicht unter früher Beteiligung viszeraler Organe.
- **Limitierte Sklerodermie:** Befällt nach prodromalem Raynaud-Phänomen distale Extremitäten und Gesicht, die viszeralen Organe spät. Bei dieser Variante kommt es häufig zum **CREST-Syndrom:** Kalzinosis (C), Raynaud-Phänomen (R), ösophageale Motilitätsstörungen (E), Sklerodaktilie (S), Teleangiektasien (T).

Lokalisierte Sklerodermie: Auf die Haut begrenzte asymmetrische Läsionen in 3 morphologischen Varianten:
- **Morphaea:** Einzelne oder mehrere bis handtellergroße derbe Herde, überwiegend am Rumpf lokalisiert, mit Hypo- oder Hyperpigmentierung und ringförmigem peripherem Resterythem.

- **Generalisierte Morphaea:** Konfluierende Morphaea-Herde, die größere Hautflächen einnehmen, das Gesicht aber freilassen.
- **Lineare Sklerodermie:** Bandförmige, bevorzugt an den Extremitäten lokalisierte Herde. Verursachen im Gesicht und auf dem Kopf rinnenförmige Atrophien oder eine Hemiatrophia faciei.

Ätiologie und Pathogenese. Die Ursache der Sklerodermie ist ungeklärt. Eine hereditäre Disposition zeichnet sich weniger deutlich ab als beim SLE. Vereinzelt wurden familiäres Vorkommen und eine Assoziation der systemischen Sklerodermie (SSc) mit den HLA-Antigenen DR1, DR3 und DR5 beschrieben. Das gehäufte Auftreten der SSc unter Kohlen- und Goldminenarbeitern mit starker Staubexposition lässt an Silikate als begünstigenden Faktor denken. Sklerodermieähnliche Krankheitsbilder wurden nach Exposition mit Vinylchlorid und aromatischen Kohlenwasserstoffen, unter der Therapie mit dem Zytostatikum Bleomycin und bei 20.000 Spaniern beobachtet, die gepanschtes Speiseöl genossen hatten. Für die genuine SSc ließ sich bisher aber kein exogener Kausalfaktor identifizieren. An der Pathogenese scheinen Immunreaktionen maßgeblich beteiligt zu sein. Perivaskuläre und diffuse Infiltrate aus Monozyten und T-Zellen im Grenzbereich der kutanen Skleroseherde, erhöhte Serumkonzentrationen von IL-2 und ein Anstieg des Quotienten $CD4^+$/$CD8^+$-T-Zellen im Blut sprechen für eine zellvermittelte Immunreaktion. Diese könnte gegen das Endothel gerichtet sein, denn die Lymphozyten von SSc-Patienten lassen sich in vitro mit Glykoproteinen aus der Basalmembran aktivieren. Als Hinweis auf eine Endothelschädigung steigt bei vielen Patienten der Spiegel des zirkulierenden Faktor VIII/v.-Willebrand-Faktor-Komplexes an. Voraussetzung für die Überproduktion und Ablagerung des Kollagens ist eine intensive Stimulation der Fibroblasten. Sie erscheint auf 2 Wegen möglich: zum einen durch die Wachstumsfaktoren PDGF und TGF-β aus Plättchen, die am geschädigten Endothel aktiviert werden, zum anderen durch verschiedene Zytokine aus aktivierten Monozyten und Makrophagen. Für die initiale Ödembildung könnten die vermehrt anzutreffenden Gewebemastzellen verantwortlich sein, die im Herdbereich durch T-Zellen degranuliert werden. Die bei 95% der Patienten nachweisbaren antinukleären Antikörper sind für die Pathogenese wahrscheinlich ohne Belang, können aber als Marker einer Autoimmunisierung angesehen werden. Unklar ist auch die Bedeutung diverser erworbener Chromosomenanomalien, die fast alle SSc-Patienten aufweisen.

Klinik.

Klinische Manifestationen der systemischen Sklerodermie

Kutane Manifestationen: Die Hauterscheinungen durchlaufen folgende Stadien:

- **Raynaud-Phänomen:** Regelmäßiges Frühsymptom der SSc, lokalisiert an einem oder mehreren Fingern, gelegentlich auch an Nasenspitze und Ohrmuscheln. Entsteht durch paroxysmale Vasospasmen, den ersten Folgen einer Läsion der Arteriolen und kleinen Arterien. Im Verlauf der Erkrankung führen Intimaverdickung und Thrombosen zu akralen Gefäßverschlüssen, die eine Rarefizierung des Kapillarbetts und trophische Ulzera zur Folge haben. Intakt gebliebene Kapillaren entwickeln sich durch Erweiterung, Schlängelung und Proliferation zu Teleangiektasien, hauptsächlich an den Händen und im Gesicht. Bei der diffusen SSc tritt das Raynaud-Phänomen zusammen mit den ersten Hautveränderungen auf, bei der limitierten SSc geht es ihnen bis zu 2 Jahre voraus. Hat ein Raynaud-Phänomen als einziges Symptom länger als 2 Jahre bestanden, ist kaum noch mit einer Sklerodermie zu rechnen.



Abb. 8.12. Systemische Sklerodermie mit Sklerödem der Finger (aus Zeidler et al.: Interdisziplinäre klinische Rheumatologie. Springer, Berlin 2001)

- **Initiales Ödem:** Entsteht zuerst an Fingern und Händen (Abb. 8.12), seltener an den Füßen. Später können Unterarme, Unterschenkel und Gesicht einbezogen werden. Bei der diffusen SSc sind frühzeitig die proximalen Extremitäten und der Stamm mitbetroffen. Die ödematöse Phase kann einige Wochen, wenige Monate oder länger dauern. Zunächst sind die Ödeme eindrückbar, später nicht mehr.
- **Indurationsphase:** Mit Rückgang des Ödems wird die Haut allmählich dicker und fester, schließlich bretthart und unverschieblich. Unter dünner Epidermis lagern sich dichte, das ganze Korium einnehmende Kollagenbündel ab. Sie zerstören die Anhangsgebilde, durchsetzen mit breiten Zapfen die Subkutis und fixieren die Haut am darunter liegenden Gewebe. Bei der **diffusen SSc** setzt die **Sklerosierung innerhalb weniger Wochen** oder einiger Monate ein und schreitet rasch fort. Nach 1–2 Jahren ist das Vollbild erreicht. Das Gesicht verliert durch die straff gespannte Haut seine Mimik (Maskengesicht), die Nase wird spitz, die Mundöffnung klein (Abb. 8.13). Der Hautpanzer kann im Brustkorbbereich die Atmung erschweren, an den Extremitäten schränkt er die Gelenkbeweglichkeit ein. Oft werden die Finger in Krallenstellung fixiert. Dabei können die Endphalangen durch ischä-



Abb. 8.13. Systemische Sklerodermie mit straffem faltenlosem Gesicht (aus Lexikon Medizin. Springer, Berlin 2004)

mische Nekrosen verstümmelt sein. An der befallenen Haut zeigen sich unterschiedliche Pigmentanomalien, sowohl flächenhafte Hyperpigmentierung als auch vitiligoähnliche Depigmentierung. Die **limitierte SSc** ist **langsam progredient**. Sie befällt an der Haut zunächst nur Finger und Zehen distal der Metakarpophalangealgelenke (Sklerodaktylie), kann aber auf die angrenzenden Extremitätenabschnitte und das Gesicht übergehen. Eine Variante der limitierten Form ist das **CREST-Syndrom**. Es zeichnet sich durch eine vorwiegend periartikuläre Kalzifizierung aus, die man bei den übrigen Formen der Sklerodermie seltener findet, und kann mit einer Autoimmunthyreoiditis und einer primären biliären Zirrhose assoziiert sein.

- **Atrophische Phase:** Nach jahrelangem Bestehen der Sklerodermie tritt bei vielen Patienten eine graduelle Erweichung der verhärteten Hautbezirke ein.

Muskel- und Skelettmanifestationen: Die meisten Patienten haben **Myalgien** und **Arthralgien.** Bei der diffusen SSc kommt eine symmetrische, der rheumatoiden Arthritis ähnliche Polyarthritis vor, manchmal auch eine Myopathie ohne Enzymanstieg. Ausgedehnter Hautbefall bewirkt durch Bewegungseinschränkung und Kontrakturen eine Inaktivitätsatrophie der Muskulatur.

> **Die Fibrosierung von Sehnenscheiden und Bändern kann zu peripheren Nervenschäden und zum Karpaltunnelsyndrom führen.**

Viszerale Manifestationen:

- **Gastrointestinaltrakt:** Dieser ist bei 80% der Patienten betroffen, oft schon in einem frühen Stadium beider Formen der SSc. Am häufigsten sind **Motilitätsstörungen des Ösophagus** durch Fibrosierung seiner unteren zwei Drittel. Sie lassen sich schon vor den ersten Symptomen radiologisch nachweisen und haben häufig eine **Refluxösophagitis** mit Ulzerationen und stenosierenden Narben zur Folge.
  Im **Dünndarm** kann es durch Fibrosierung zur **Atonie** und **Hypomotilität** kommen mit aszendierender Bakterienbesiedlung und Malabsorption, im **Kolon** zur **Obstipation** und **Divertikelbildung.**
- **Lunge:** Zweithäufigste viszerale Komplikation ist eine **interstitielle Lungenfibrose,** die sich bei der diffusen SSc frühzeitig, bei der limitierten SSc erst in der Spätphase entwickelt. Sie verursacht zunächst wenig Beschwerden, führt aber im Verlauf zu einer progredienten Herabsetzung der Lungenfunktion, auch zum sekundären Cor pulmonale. Eine primäre pulmonale Hypertonie durch Fibrosierung der Lungenarterien wird nur bei der limitierten SSc beobachtet, etwa in 10% der Fälle. Durch den gastroösophagealen Reflux kann es bei beiden Varianten der SSc zur **Aspirationspneumonie** kommen.
- **Nieren:** Von einer Nierenbeteiligung wird annähernd jeder zweite Patient mit diffuser SSc betroffen, während Patienten mit der limitierten Form in der Regel verschont bleiben. Es kommt zur Intimahyperplasie der kleinen Nierenarterien, zur fibrinoiden Nekrose der afferenten Arteriolen und zur Glomerulosklerose. In 20% der Fälle resultiert aus der Ischämie der Nierenrinde über die Ausschüttung großer Reninmengen eine **maligne Hypertonie** mit ihren renalen und extrarenalen Komplikationen, die vor der Einführung der ACE-Blocker zur häufigsten Todesursache wurde.
- **Herz:** Die Mehrzahl der Patienten mit **diffuser SSc** hat eine **primäre Herzbeteiligung,** die sich in einer Perikarditis mit und ohne Erguss, einer Herabsetzung der Kontraktilität sowie in Erregungsleitungsstörungen und Arrhythmien äußern kann. Das anatomische Korrelat ist eine Myokardfibrose unterschiedlichen Schweregrades, zu deren Entstehung wahrscheinlich auch reversible intramurale Gefäßspasmen beitragen, die eine ischämische Schädigung setzen und klinisch zur Angina pectoris führen können. Bei der limitierten SSc wird das Herz nur sekundär in Mitleidenschaft gezogen, durch eine Lungenfibrose oder eine isolierte pulmonale Hypertonie.

Diagnostik.

Laborbefunde

Antinukleäre Antikörper: Der Test ist bei 95% der Patienten positiv, auch bei der lokalisierten Sklerodermie. Hohe Spezifität haben für die diffuse SSc Antikörper gegen SCL-70 (Abbauprodukt der DNA-Topoisomerase 1), für die limitierte SSc, insbesondere die CREST-Variante, Anti-Centromeren-Antikörper (gegen Proteinkomponenten des Centromers gerichtet). Antikörper gegen SCL-70 kommen nur sehr selten zusammen mit Antikörpern gegen Centromere vor.

BKS, Serumelektropherogramm, Rheumafaktor: Die BKS ist oft beschleunigt. Eine Hypergammaglobulinämie haben 50% der Patienten, einen positiven Rheumafaktor-Test etwa 20%.

Blutbild: Oft besteht eine hyporegeneratorische Anämie wie bei anderen chronischen Krankheiten. Der Nierenbefall kann

durch Fibringerinnsel in den Arteriolen zu einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie führen, der Befall des Gastrointestinaltrakts zum Eisenmangel und durch sekundäre Malabsorption zu einem Defizit an Vitamin B_{12} und Folsäure. Bei der lokalisierten Sklerodermie, insbesondere der generalisierten Morphaea besteht oft eine Eosinophilie.

Urinanalyse und Serumkreatinin: Hämaturie, Proteinurie und progredienter Anstieg des Serumkreatinins zeigen eine renale Manifestation der diffusen SSc an.

Diagnostik. Das vollständige Krankheitsbild mit Raynaud-Phänomen, typischen Hautläsionen und viszeralen Manifestationen ist leicht zu erkennen. Beim isolierten Raynaud-Phänomen, das diverse Ursachen haben kann, zeigen Anti-Centromeren-Antikörper eine beginnende Sklerodermie an. Die lokalisierte gutartige Sklerodermie lässt sich durch ihre herdförmigen asymmetrischen Läsionen abgrenzen. Im Frühstadium kann die SSc mit einem systemischem Lupus erythematodes, einer rheumatoiden Arthritis oder einer Polymyositis ähneln. Ausnahmsweise treten die viszeralen Manifestationen der SSc auch ohne Hauterscheinungen auf. Zu einer starken diffusen Hautverdickung führt das Skleromyxödem Arndt-Gottron, das auf einer Paraproteinämie beruht, durch die Ablagerung saurer Mukopolysaccharide gekennzeichnet ist und in ein Myelom übergehen kann.

Therapie. Bisher gibt es keine bewährte Strategie, die Progredienz der SSc aufzuhalten. Potente Immunsuppressiva wie hoch dosierte Glukokortikoide, Methotrexat, Ciclosporin, Azathioprin und Chlorambucil haben enttäuscht und Zweifel an einer ausschließlich immunpathologischen Genese der SSc geweckt. Ungesichert ist auch die Wirkung von Colchicin, γ-Interferon, Thymopentin, Isoretinoid, N-Azetylcystein und D-Penicillamin. Apherese und Photopherese werden erprobt. Bei langfristiger Anwendung der meisten dieser Mittel fallen erhebliche Nebenwirkungen ins Gewicht. Die meisten Behandlungsversuche werden mit D-Penicillamin (0,5–1 g tgl.) unternommen. Im ödematösen Initialstadium, bei Arthritiden und Lungenfibrose haben Glukokortikoide einen günstigen Effekt. Eine Erweichung der Skleroseherde kann mit der PUVA-Therapie gelingen, wobei sich die Applikation des Photosensibilisators (8-Methoxy-Psoralen) von außen als Badezusatz bewährt hat. Manchmal werden therapeutische Effekte durch passagere Spontanremissionen und durch den Übergang in die atrophische Spätphase vorgetäuscht.

Wichtig und hilfreich sind für die Patienten folgende palliative Maßnahmen: Physiotherapie zur Verhinderung von Kontrakturen, Schutz vor Abkühlung und Verletzung der Hände, optimale Wundversorgung bei Ulzerationen an den Fingern, Kalziumantagonisten (Nifedipin, Diltiazem) oder α-Rezeptorenblocker (Prazosin, Doxazosin) gegen das Raynaud-Phänomen, Protonenblocker (Omeprazol u.a.) bei Refluxbeschwerden und Ösophagitis. Eine sich entwickelnde Hypertonie bedarf konsequenter Behandlung mit ACE-Blockern.

Verlauf und Prognose. Der Verlauf ist variabel und zu Beginn der Sklerodermie nicht sicher vorherzusehen. Patienten mit limitierten SSc haben eine gute Prognose bis auf jene 10%, die nach 10–20 Jahren an primärer pulmonaler Hypertonie erkranken. Bei der diffusen SSc ist die Prognose vom Ausmaß der viszeralen Beteiligung abhängig und deutlich schlechter. In einer Studie betrug die kumulative 10-Jahresüberlebensrate bei Nierenbefall 30%, bei Lungenfibrose 50% und bei Patienten ohne Herz-, Lungen- und Nierenbeteiligung 71%. Haupttodesursachen sind kardiale, renale und pulmonale Komplikationen. Nach langer Krankheitsdauer kommt ein spontanes Erweichen der Hautläsionen vor, doch kann die Sklerodaktylie bestehen bleiben.

8.4.4 Sjögren-Syndrom

Definition. Chronische Autoimmunkrankheit der Tränen- und Speicheldrüsen mit Trockenheit der Augen und des Mundes, die weitere exokrine Drüsen, aber auch extraglanduläre Organe und Gewebe befallen kann.

Vorkommen und Häufigkeit. Prävalenz und Inzidenz des Sjögren-Syndroms sind nicht bekannt. Die primäre und die sekundäre Form kommen etwa gleich häufig vor, letztere bei 10–30% der Patienten mit den genannten anderen Autoimmunkrankheiten. Das Sjögren-Syndrom kann in jedem Lebensalter auftreten. Frauen erkranken häufiger als Männer (9:1). Betroffen sind alle Altersklassen, in erster Linie Frauen im Klimakterium.
Klassifizierung.

Primäres Sjögren-Syndrom: Eigenständige Erkrankung, die bei ungefähr jedem dritten Patienten mit systemischen Manifestationen einhergeht.

Sekundäres Sjögren-Syndrom: Mit anderen Autoimmunkrankheiten assoziiert: systemischem Lupus erythematodes, rheumatoider Arthritis, Sklerodermie oder Dermatomyositis.

Ätiologie und Pathogenese. Die Assoziation des Sjögren-Syndroms mit den HLA-Antigenen DR3 und DQA1*0501 lässt auf eine genetische Disposition schließen, die durch unbekannte exogene Kausalfaktoren realisiert wird. Die betroffenen Drüsen sind lymphozytär infiltriert, überwiegend von T-Helferzellen, die anscheinend durch antigenpräsentierende Epithelzellen aktiviert werden. Antigenität könnte das Drüsenepithel durch die Infektion mit einem Retrovirus erlangen. Der lymphozytäre Entzündungsprozess führt allmählich zur Atrophie und Fibrose der Drüsen und zu einer erheblichen Reduzierung ihrer Sekretionsleistung. Ein weiteres Autoimmunphänomen ist die Produktion diverser Autoantikörper. Zu diesen gehören die bei 60% der Patienten vorhandenen Antikörper gegen extrahierbare nukleäre Antigene (ENA), darunter Ro/SS-A und La/SS-B. Bei 80% der Patienten ist der Rheumafaktor nachzuweisen. Ferner wurden Autoantikörper gegen Speicheldrüsengänge, Magenschleimhaut und Schilddrüse gefunden. Ausdruck einer gesteigerten Immun-

8

globulinproduktion ist die häufig anzutreffende Hypergammaglobulinämie. Die extraglandulären (systemischen) Manifestationen dürften in erster Linie durch Antikörper und Immunkomplexe bedingt sein. Im Spätstadium entwickeln sich nicht selten maligne Lymphome vom B-Zelltyp, die oft monoklonale Immunglobuline produzieren und als neoplastische Entgleisung der langdauernden Immunstimulation aufgefasst anzusehen sind.

Klinik.

Initialsymptome

Dem Drüsenbefall kann ein jahrelanges Vorstadium mit Arthralgien, Körperschwäche und einem Raynaud-Phänomen vorausgehen.

Glanduläre Manifestationen

Augen: Fremdkörpergefühl, Brennen und Jucken der Augen durch Austrocknung infolge ungenügender Tränenbildung (Xerophthalmie). Durch den mangelhaften Tränenfilm entstehen an Kornea und bulbärer Konjunktiva Epitheldefekte und fadenförmige Epithelabschilferungen (Keratoconjunctivitis sicca). Die Tränendrüsen können anschwellen.

Mundhöhle: Mundtrockenheit durch Versiegen der Speichel- und Schleimsekretion (Xerostomie), die das Schlucken fester Speisen und kontinuierliches Sprechen erschwert. Die Mundschleimhaut sieht trocken, klebrig und gerötet aus. Auf dem Zungenrücken sind die filiformen Papillen atrophiert. Beim primären Sjögren-Syndrom kommt es in 70% der Fälle zur Parotisschwellung, die manchmal als Mumps fehlgedeutet wird (◻ Abb. 8.14).



◻ **Abb. 8.14.** Parotisschwellung bei einer Patientin mit Sjögren-Syndrom (aus Zeidler et al.: Interdisziplinäre klinische Rheumatologie. Springer, Berlin 2001)

Respirations- und Gastrointestinaltrakt: Seltener ist auch hier die Sekretion der exokrinen Drüsen herabgesetzt. Es resultieren dann Trockenheit der Nase, des Kehlkopfes und der Trachea sowie Dysphagie und atrophische Gastritis. Außerdem kann die exokrine Pankreassekretion vermindert sein.

Extraglanduläre Manifestationen

In der Reihenfolge ihrer Häufigkeit sind es beim primären Sjögren-Syndrom Arthralgien/Arthritiden (60%), Raynaud-Phänomen (37%), Lymphadenopathie (14%), interstitielle Lungenfibrose (14%), Vaskulitis mit Purpura, Urtikaria, Ulzerationen, neurologischen oder psychiatrischen Ausfallerscheinungen (11%), interstitielle Nephritis mit tubulären Funktionsstörungen (9%), Leberbeteiligung (6%), Lymphome (6%), Splenomegalie (3%) und Myositis (15%).

Diagnostik. Kennzeichnend für das Sjögren-Syndrom ist das Zusammentreffen von:

- Keratoconjunctivitis sicca
- Xerostomie und
- rheumatoider Arthritis oder anderer Kollagenkrankheiten.

Die **primäre Form** hat mit dem SLE die Zellkernantikörper Anti-Ro und Anti-LA gemeinsam, ihr fehlen aber Anti-dsDNA. Eine leichte normochrome Anämie und eine deutliche Blutsenkungsbeschleunigung werden in 70% der Fälle gefunden. Die **Xerophthalmie** ist mit dem Schirmer-Test zu sichern, der Speicheldrüsenbefall durch Sialometrie, Sialographie und Szinitgraphie. Lymphknotenschwellungen müssen auf sekundäre Lymphome bioptisch untersucht werden. Monoklonale Serum- und Harnproteine zeigen eine Neoplasie an. **Sicca-Symptome** können verschiedene Ursachen haben. Mundtrockenheit entsteht durch diverse Pharmaka, Virusinfektionen, bei Diabetes mellitus und psychogen. **Augentrockenheit leichteren Grades** ist eine häufige Alterserscheinung. Sie kommt außerdem bei chronischen Bindehautentzündungen, Störungen des Lidschlusses und Hypovitaminose A vor.

Therapie. Das primäre Sjögren-Syndrom nimmt gewöhnlich einen langsamen gutartigen Verlauf. Eine kausale Therapie gibt es nicht. Die Xerophthalmie wird symptomatisch mit Tränenersatzmitteln (Hypromellose), die Xerostomie mit reichlicher Flüssigkeitszufuhr zu jeder Mahlzeit behandelt. Die Trockenheit der Atemwege lässt sich mit Bromhexin per os lindern. Hypergammaglobulinämie, Blutsenkungsbeschleunigung und Anämie scheinen auf Antimalariamittel (Hydroxychloroquin) anzusprechen. Glukokortikoide und andere Immunsuppressiva sind nur bei schweren extraglandulären Manifestationen indiziert. Beim sekundären Sjögrensyndrom richtet sich die Therapie nach der Grundkrankheit.

8.4.5 Dermatomyositis

Definition. Generalisierte chronische Entzündung der quergestreiften Muskulatur und der Haut. Der isolierte Muskelbefall wird als Polymyositis bezeichnet.

Vorkommen und Häufigkeit. Die Inzidenz liegt in der Größenordnung von 5 Neuerkrankungen pro Jahr auf 1 Million Einwohner. Die Häufigkeitsverteilung weist zwei Gipfel auf, den ersten zwischen dem 8. und 9. Lebensjahr, den zweiten in der fünften und sechsten Dekade. Frauen erkranken etwa doppelt so häufig wie Männer.

Klassifizierung.
Die Dermatomyositis kann in 5 Gruppen eingeteilt werden, die in Tab. 8.4 dargestellt sind.

Ätiologie und Pathogenese. Das Erkrankungsrisiko ist bei bestimmten HLA-Antigenen erhöht (DR3, DQA1*0501). Auch über familiäres Vorkommen der Polymyositis wurde berichtet. Man geht deshalb wie bei anderen Autoimmunkrankheiten von einer genetischen Disposition aus, die noch unbekannte exogene Faktoren pathogen werden lässt. Die Hautläsionen weisen eine atrophische Epidermis mit Vakuolen in der Basalschicht und perivaskuläre Infiltrate aus Lymphozyten, Makrophagen und Plasmazellen auf. Im Bereich der Papeln ist die Epidermis hyperkeratotisch und papillomatös verändert. In der betroffenen Muskulatur findet man perivaskuläre Infiltrate gleicher Zusammensetzung wie in der Haut, dazu untergehende Muskelfasern, Faseratrophie und Regenerationszeichen. Auch kleine Muskelinfarkte sind anzutreffen. Myositis und Muskelfasernekrosen kommen wahrscheinlich teils durch zytotoxische T-Zellen, T-Helferzellen und Makrophagen zustande, teils durch eine Immunkomplexvaskulitis an den kleinen intramuskulären Gefäßen. Autoantikörper werden gegen verschiedene zytoplasmatische Ribonukleoproteine gebildet, hauptsächlich gegen das Enzym tRNA-Synthetase (Jo-1). Patienten mit Anti-Jo-1-Antikörpern neigen vermehrt zur interstitiellen Lungenerkrankung.

Klinik.

Initialsymptome
Die Dermatomyositis kann akut beginnen und ist dann von Fieber und ausgeprägtem Krankheitsgefühl begleitet. Häufiger setzt sie jedoch schleichend mit allmählich zunehmender Muskelschwäche ein und erreicht erst nach Wochen oder Monaten ihren Höhepunkt. Später können sich akute Schübe wiederholen.

Kutane Manifestationen
Die beiden **Kardinalsymptome** sind erstens ein **rot-violettes Exanthem im Gesicht** mit deutlichem Lidödem und oft trauriger Mimik (Abb. 8.15), zweitens zahlreiche **erythematöse** oder **violette in Schuppung übergehende Papeln** an den **Fingerknöcheln, Kniescheiben** oder **Ellenbogen.** Das Erythem kann sich auch über Schultern, Rücken und Brustausschnitt erstrecken. Im Verlauf kommen an den Fingern periunguale Erytheme, Teleangiektasien und unregelmäßige geformte Verdickungen des Nagelwalls vor. Im Spätstadium entstehen nicht selten knotenförmige Hautverkalkungen.

Muskuläre Manifestationen
Charakteristisch ist der **symmetrische Befall des Becken-** und **Schultergürtels** und der **proximalen Extremitätenmuskulatur** mit fortschreitendem Kräfteschwund, der sich beim Aufrichten, Aufstehen, Treppensteigen und Heben der Arme bemerkbar macht. Bei Beteiligung der Nackenmuskeln wird es schwierig, den Kopf hochzuhalten. Über Myalgien wird selten geklagt, am ehesten im akuten Schub. Die Muskeln sind dann auch druckschmerzhaft. Die Sehnenreflexe bleiben erhalten. Als Endzustand der Myositis resultieren narbige Schrumpfung, Atrophie und Kontrakturstellungen, allerdings nicht in dem Ausmaß wie bei Muskeldystrophien und neuromuskulären Erkrankungen. Bei

Tabelle 8.4. Klassifizierung der Dermatomyositis

Gruppe	Form	Klinik
I	Primäre idiopathische Polymyositis	Entzündliche Muskelerkrankung des Erwachsenenalters ohne Hautbeteiligung und ohne Assoziation mit anderen Krankheiten.
II	Primäre idiopathische Dermatomyositis	Entzündliche Muskelerkrankung mit Hautbeteiligung, die dem Muskelbefall vorausgehen oder folgen kann.
III	Polymyositis oder Dermatomyositis mit Neoplasie	Bei Erwachsenen ist die Dermatomyositis in 20–25% der Fälle mit einem Malignom assoziiert, besonders bei Männer über 50 Jahren. Es bestehen identische Haut- und Muskelläsionen wie in den anderen Gruppen.
IV	Kindliche Dermatomyositis oder Polymyositis assoziiert mit Vaskulitis	Die zusätzliche Vaskulitis manifestiert sich an Haut, Muskeln, Gastrointestinaltrakt, Herz und Nieren, selten auch am Gehirn.
V	Polymyositis oder Dermatomyositis assoziiert mit Kollagenkrankheiten	Systemischer Lupus erythematodes, systemische Sklerodermie, rheumatoide Arthritis.

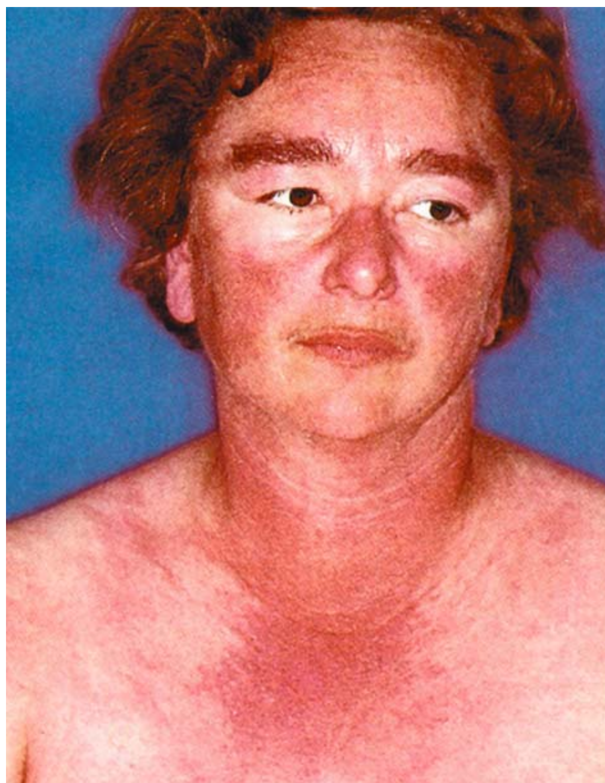


Abb. 8.15. Dermatomyositis mit diffusem Erythem im Gesicht, am Hals und in der oberen Brustpartie (aus Braun-Falco et al.: Dermatologie und Venerologie. Springer, Berlin 2005)

25% der Patienten kommt es durch einen Befall der quer gestreiften Muskulatur des oberen Ösophagusdrittels und des Pharynx zur Dysphagie, bei 5% zu signifikanten Störungen der Atmung. Als Zeichen einer Herzmuskelbeteiligung findet man in 20–30% der Fälle EKG-Anomalien (ST/T-Veränderungen, Blockierungen) und Arrhythmien, bei 3–10% führt die Myokarditis zur Herzinsuffizienz mit tödlichem Ausgang.

Weitere Manifestationen

Bis zu 40% der vor allem älteren Patienten bekommen eine prognostisch ungünstige **interstitielle Lungenerkrankung,** meistens in Assoziation mit Anti-Jo-Antiköpern. Auch eine **Proteinurie** mit pathologischem Sedimentbefund kommt vor. Vereinzelt wurde über Autoimmunthrombopenien berichtet.

Überschneidungssyndrome

In der Gruppe III (Tab. 8.4) können zusätzlich klinische Symptome de**s assoziierten Malignoms** auftreten. Oft ist dieses aber noch latent und muss systematisch gesucht werden. Häufigste Neoplasmalokalisationen sind Lunge, Ovarien, Mammae, Gastrointestinaltrakt und blutbildendes System. Patienten der Gruppe V (Tab. 8.4) weisen entsprechend der assoziierten Kollagenose gemischte klinische Bilder auf.

Diagnostik.

Für die Diagnose Dermatomyositis gelten 5 Kriterien:
- typischer Hautausschlag
- proximale Muskelschwäche
- Erhöhung der Muskelenzyme im Serum
- im Elektromyogramm Zeichen einer Myopathie
- Entzündungsnachweis in der Muskelbiopsie.

Meistens genügt es, wenn 3 dieser Kriterien erfüllt sind. Etwa 10% der Muskelbiopsien fallen falsch negativ aus. Bei Patienten in der zweiten Lebenshälfte ist ein allgemeines Tumor-Screening indiziert. Assoziierte Kollagenosen lassen sich an ihren Symptomen und spezifischen serologischen Befunden erkennen.

Laborbefunde

Serumenzyme: Anstieg der Enzyme CK, LDH, Aldolase und SGOT durch Freisetzung aus zerstörten Muskelfasern. Bei kardialer Beteiligung ist auch die CKMB erhöht.

Autoantikörper: In 40–50% der Fälle krankheitsspezifische Antikörper gegen das Antigen Jo-1. Bei assoziierten Kollagenosen zusätzlich Anti-SRP-Antikörper (SRP: signal particle).

BKS und Serumproteine: BKS, C-reaktives Protein und die α2-Globuline sind während akuter Phasen erhöht.

Therapie.

Immunsuppression: Therapie der ersten Wahl sind hochdosierte **Glukokortikoide** (60–80 mg/Tag) über mehrere Wochen. Die meisten Patienten sprechen darauf gut an, im akuten Stadium und im Kindesalter schon nach einigen Tagen, bei chronischer Polymyositis innerhalb weniger Wochen. Die nach der Akutphase zu ermittelnde Erhaltungsdosis muss unter Osteoporoseprophylaxe über Monate oder einige Jahre fortgesetzt werden. Unterdosierung führt zu neuen Schüben mit Wiederanstieg von CK und BKS.

Im Verlauf wird häufig mit **Azathioprin** (bis 3 mg/kg/Tag) oder **Mexotrexat** (7,5 mg/Woche) kombiniert, um Steroide zu sparen. Cyclophosphamid ist von begrenztem Nutzen.

Bei **refraktärer Dermatomyositis** wurden günstige Ergebnisse mit **intravenös** injiziertem **Gammaglobulin** erzielt (2 g/kg, verteilt auf 2–5 Tage in Abständen von 6–8 Wochen).

Physiotherapie: Bettruhe nur in der akuten Phase. Langzeitbetreuung mit Krankengymnastik und rehabilitativen Maßnahmen.

Verlauf und Prognose. Vor Einführung der Glukokortikoide sind von den an juveniler Dermatomyositis erkrankten Kindern ein Drittel gestorben, ein Drittel blieb höhergradig behindert und ein Drittel überlebte mit geringen oder keinen Residuen. Heute behalten 10–15% größere Schäden zurück, 50–75% heilen aus, nur wenige sterben. Bei Erwachsenen beträgt die 5-Jahresüberlebensrate 75%. Die Entfernung von Malignomen kann zur Abheilung

führen. Prognostisch ungünstig sind pulmonale Manifestationen, Anti-Jo-1-Antikörper und assoziierte Kollagenosen.

8.4.6 Polyarteriitis nodosa (PAN)

Definition. Generalisierte nekrotisierende Vaskulitis kleiner und mittlerer Arterien mit Einbeziehung der Adventitia, ohne Befall von Arteriolen, Kapillaren und Venolen.

Synonyme. Periarteriitis nodosa, Panarteriitis nodosa.

Vorkommen und Häufigkeit. Die PAN ist selten und befällt Männer etwa doppelt so häufig wie Frauen. Das durchschnittliche Lebensalter bei Erkrankungsbeginn beträgt 48 Jahre. In der Literatur sind über tausend Fälle beschrieben.

Ätiologie und Pathogenese. Über eine genetische Disposition zur Polyarteriitis nodosa (PAN) ist nichts bekannt. Ein Kausalfaktor scheint das Hepatitis-B-Virus zu sein, denn 10–50% der Patienten haben eine HBV-Antigenämie. Bei ihnen konnten im zirkulierenden Blut und in der Gefäßwand Immunkomplexe aus HBV-Antigen und Antikörpern nachgewiesen werden, im Gewebe auch fixiertes Komplement. Gemessen an der Häufigkeit der Hepatitis B ist die PAN allerdings äußerst selten. Andere Virusinfektionen, die mit Vaskulitiden assoziiert sein können, sind die Hepatitis A und C sowie die HIV-Infektion. Viren können anscheinend auch durch direkte Einwirkung auf das Endothel Läsionen an der Gefäßwand hervorrufen. Neben Hinweisen auf eine Virusätiologie gibt es bei der PAN deutliche Indizien für pathogene Autoimmunreaktionen. Man findet Autoantikörper unklaren Ursprungs, die teils gegen die Endothelmembran gerichtet sind, teils gegen neutrophile Granulozyten (ANCA). Erstere lassen komplementaktivierende lokale Immunkomplexe entstehen, letztere setzen aus aktivierten Neutrophilen entzündungsfördernde lytische Enzyme frei. Antinukleäre Autoantikörper werden nicht gebildet.

Die Läsionen der PAN treten segmental auf, bevorzugt an Bifurkationen und Abgangsstellen von Seitenästen. Histologisch sind sie im akuten Stadium durch dichte, alle Wandschichten durchsetzende polymorphkernige Infiltrate, fibrinoide Nekrosen und sekundäre Thrombosen gekennzeichnet, die zu Gefäßverschlüssen und Infarkten führen können. Nach Abklingen der Entzündung kommt es zur Fibrosierung, mit narbigen Stenosen, Mikroaneurysmen und knotigen Verdickungen am Gefäßrand. Von überwiegend ischämischen Läsionen sind alle Organsysteme betroffen, hauptsächlich Nieren, Herz, Leber, Gastrointestinaltrakt, Testes, Bewegungsapparat, Haut und Nervensystem.

Klinik.

Initialsymptome

Zum Auftakt meistens Fieber, Kopfschmerz, Gewichtsverlust und Körperschwäche. Zusätzlich treten erste Zeichen des Organbefalls wie Bauchkrämpfe, Arthralgien, Myalgien oder Mononeuritiden auf.

Organmanifestationen

Charakteristisch für die PAN ist das Zusammentreffen nachstehender klinischer Manifestationen, für die als gemeinsamer Nenner nur ein Gefäßleiden in Frage kommt:
- **Nieren:** Renale Hypertonie, Niereninfarkt, Niereninsuffizienz durch Ischämie der Glomeruli und Glomerulonephritis.
- **Muskeln und Gelenke:** Arthritis, Arthralgie, Myalgie.
- **Peripheres Nervensystem:** Periphere Neuropathie, Mononeuritis multiplex durch Befall der Vasa nervorum.
- **Gastrointestinaltrakt:** Abdominalschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Blutungen, Darminfarkt, Perforation. Cholezystitis, Leber- und Pankreasinfarkt.
- **Haut:** Petechien, Papeln, subkutane Knötchen, Raynaud-Phänomen, kutane Infarkte mit Nekrosen (Abb. 8.16).
- **Herz:** Kongestive Kardiomyopathie, Perikarditis, Herzinfarkt durch Koronaritis.
- **Urogenitaltrakt:** Hoden- und Ovarialschmerz.
- **Zentralnervensystem:** Zerebraler Krampfanfall, Hirninfarkt, mentale Störungen.

Diagnostik. Allgemeinsymptome, Konstellation der Organbeteiligungen und hohe Blutsenkung sind für die Verdachtsdiagnose PAN wegweisend. Sie wird durch den Nachweis von HBsAg und ANCA im Serum gestützt. Zur Sicherung der Diagnose ist eine Biopsie erkrankter Regionen vorzunehmen (Hautknoten, Wadenmuskulatur, Leber, Niere, Rektum, Testes), ergänzend oder ersatzweise auch eine Arteriographie (A. mesenterica, A. renalis, Extremitätenarterien). Das Angiogramm lässt Mikroaneurysmen, Stenosen und Verschlüsse erkennen.



Abb. 8.16. Polyarteriitis nodosa. Ischämische Nekrosen am Fuß (aus Zeidler et al.: Interdisziplinäre klinische Rheumatologie. Springer, Berlin 2001)

Laborbefunde

Starke Blutsenkungsbeschleunigung als Hinweis auf Entzündung und Nekrosen, C-reaktives Protein erhöht, im Verlauf oft Hypergammaglobulinämie. Neutrophile Leukozytose mit Linksverschiebung, allenfalls mäßige Eosinophilie. Hyporegeneratorische Anämie. In 10–50% der Fälle HBsAg-Nachweis im Serum. ANCA im Serum oft positiv, ANA negativ. Albuminurie und Hämaturie bei Nierenbeteiligung.

Therapie und Prognose. Therapie der Wahl ist die Kombination von Prednison (1 mg/kg pro Tag) mit Cyclophosphamid (2 mg/kg/Tag), Letzteres ergänzt durch Mesna. Erreicht werden damit 5-Jahresüberlebensraten bis 90% und langdauernde, auch nach Unterbrechung der Behandlung anhaltende Remissionen. Bei HBV-assoziierter PAN wird über ähnliche Erfolge mit antiviraler Therapie (Vidarabin) plus Plasmaaustausch berichtet, sowohl mit als auch ohne zusätzliches Prednison. Mit Prednison allein werden nur 5-Jahresüberlebensraten bis 50% erzielt.

8.4.7 Churg-Strauss-Syndrom

Definition. Systemische nekrotisierende Vaskulitis, die sich von der PAN durch eine enge Assoziation mit Bronchialasthma und peripherer Eosinophilie und den bevorzugten Befall der pulmonalen Gefäße unterscheidet.

Synonyme. Churg-Strauss-Granulomatose, allergische granulomatöse Angiitis.

Vorkommen und Häufigkeit. Die seltene Erkrankung tritt in jedem Lebensalter auf, am häufigsten im vierten Dezennium. Unter den Patienten dominieren die Männern im Verhältnis 1,3:1 über die Frauen. Zur Inzidenz gibt es keine Daten. Die Raten dürften in der gleichen Größenordnung liegen wie bei der PAN.

Ätiologie und Pathogenese. Die Ursache ist ungeklärt. Für die Pathogenese wird eine entgleiste Immunreaktion verantwortlich gemacht. Dem Churg-Strauss-Syndrom geht in der Regel ein länger bestehendes Asthma bronchiale voraus, das mit Beginn der Vaskulitis an Intensität zunimmt. Ein bestimmtes exogenes Allergen konnte der Krankheit aber nicht zugeordnet werden. Im Gegensatz zur PAN sind von der Vaskulitis nicht nur mittlere und kleine Arterien, sondern auch Arteriolen, Kapillaren und Venolen betroffen. Histologisch findet man granulomatöse Reaktionen in der Gefäßwand und im Gewebe, das zusätzlich von Eosinophilen infiltriert ist. Im Vordergrund steht der Befall der Lungen, doch zeigen Organmanifestationen an Haut, Herz, Nieren, peripherem Nervensystem und Gastrointestinaltrakt den systemischen Charakter der Krankheit an.

Klinik. Die Erkrankung setzt mit Krankheitsgefühl, Fieber, Gewichtsverlust und Schwäche ein. Im Vordergrund stehen schwere Asthmaattacken. Hautläsionen mit tastbarer Purpura, kutanen und subkutanen Knoten kommen in 70% der Fälle vor. Die Läsionen am Herzen, am Gastrointestinaltrakt und am Nervensystem führen zu den gleichen Symptomen und Komplikationen wie bei der PAN. Der Nierenbefall ist dagegen seltener und deutlich weniger schwer.

Diagnostik. Die Annahme eines Churg-Strauss-Syndroms liegt nahe, wenn bei einem schweren Asthma Fieber, Lungeninfiltrate und typische Hautveränderungen auftreten, dazu eine starke Senkungsbeschleunigung, Leukozytose und eine erhebliche Eosinophilie (>1000/mm^3). Zu Sicherung der Diagnose ist eine Biopsie aus der Haut oder einem anderen der befallenen Organe indiziert.

Therapie und Prognose. Glukokortikoide steigern die 5-Jahresüberlebensrate von 25 auf 50%. Einige Fälle verlaufen milde und erreichen nach initialer Prednisontherapie langdauernde Remissionen. Bei ungenügender Wirkung und in schweren Fällen gibt man wie der PAN Prednison plus Cyclophosphamid und erreicht damit ähnliche Behandlungserfolge.

8.4.8 Wegener-Granulomatose

Definition. Systemische nekrotisierende Vaskulitis mit vaskulären und extravaskulären Granulomen, die hauptsächlich den oberen und unteren Respirationstrakt und die Nieren befällt.

Vorkommen und Häufigkeit. Die Wegener-Granulomatose (WG) ist selten, aber keine Rarität. Beide Geschlechter sind gleich häufig betroffen. In einer Serie von 158 Fällen betrug das Durchschnittsalter bei Krankheitsbeginn 40 Jahre.

Ätiologie und Pathogenese. Der dominierende Befall der oberen Luftwege, dem häufig ein Erkältungsinfekt vorausgeht, hat zu der Hypothese geführt, dass die Wegener-Granulomatose durch ein inhaliertes Antigen oder Pathogen verursacht wird. Ein exogenes Agens wurde bisher aber nicht ermittelt. Die Granulombildung, ist Ausdruck einer zellulären Immunreaktion vom verzögerten Typ, an der T-Helferzellen und die von ihnen aktivierten Makrophagen beteiligt sind (▶ Kap. 7.1). Sie könnte gegen ein endogenes Antigen gerichtet sein, denn humorale Autoimmunphänomene kommen vor. Im generalisierten Stadium der Wegener-Granulomatose bilden über 90% der Patienten antineutrophile zytoplasmatische Autoantikörper (cANCA), die durch ihren Aktivierungseffekt auf Neutrophile wahrscheinlich zur Pathogenese beitragen. In manchen Fällen wurden außerdem Autoantikörper gegen Endothelzellen und gegen die glomeruläre Basalmembran gefunden. Die Wegener-Granulomatose beginnt meistens im Bereich der oberen oder unteren Luftwege, wo das granulomatöse Gewebe proliferiert und Läsionen setzt. Es kann dort längere Zeit lokal begrenzt bleiben. Die Granulome weisen Riesenzellen und fokale Nekrosen auf. Sie sind teils perivaskulär, teils extravaskulär

lokalisiert. Bei den systemischen Herden, die praktisch in allen Organen auftreten können, handelt es sich ausschließlich um nekrotisierende vaskulitische Läsionen mit und ohne Granulome. Im Gegensatz zur PAN werden neben kleinen Arterien auch Kapillaren und kleine Venen befallen. In den Nieren, die nach dem Respirationstrakt am häufigsten erkranken, kommt es zur segmental nekrotisierenden Glomerulonephritis, häufig mit Halbmondbildung, in der Lunge mitunter zur nekrotisierenden Alveolitis.

Klinik.

Initialsymptome

Bei den meisten Patienten tritt eine chronische Rhinitis mit reichlich eitrigem, auch blutigem Sekret oder Husten auf sowie Dyspnoe, Stridor und intermittierende Hämoptysen, oft begleitet von diffusen Myalgien und Arthralgien. Dazu kommen Krankheitsgefühl, Schwäche, Gewichtsverlust und Fieber.

8

Organmanifestationen

Den ersten und späteren Krankheitserscheinungen liegen die folgenden Organläsionen zugrunde.

Oberer Respirationstrakt: Erythematöse Schwellung der Nasenschleimhaut mit Krusten und Ulzera, die das Septum perforieren und den knorpeligen Nasenrücken zerstören können, so dass eine Sattelnase entsteht (Abb. 8.17). Daneben liegt in der Regel eine Pansinusitis vor, nicht selten auch eine Otitis. Das Granulationsgewebe kann bis zur Hirnbasis vordringen und zu Hirnnervenläsionen mit Gehörverlust, Schwindel und Augenmuskellähmungen führen.

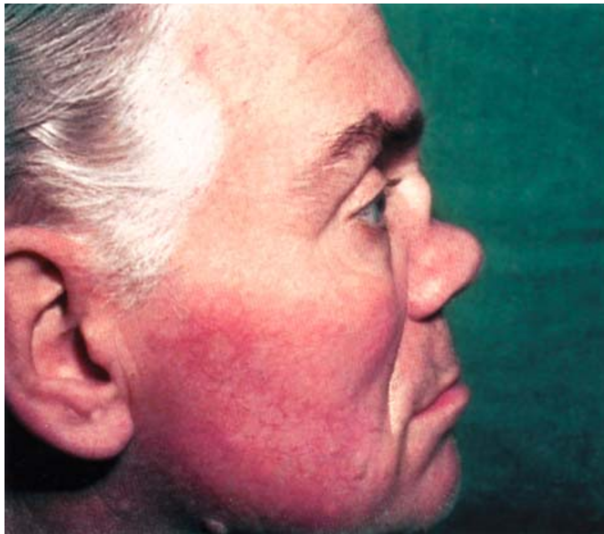


Abb. 8.17. Wegener-Granulomatose. Sattelnase nach Knorpelzerstörung (aus Zeidler et al.: Interdisziplinäre klinische Rheumatologie. Springer, Berlin 2001)

Augen: Läsionen in 40–60% der Fälle, von leichter Konjunktivitis und Episkleritis bis zur granulomatösen Sklerouveiitis und Vaskulitis der Ziliargefäße. Protrusio bulbi durch retroorbitales Granulationsgewebe.

Unterer Respirationstrakt: Tracheitis mit Ulzerationen und narbiger Trachealstenose. Lumeneinengung der Hauptbronchien durch Granulationsgewebe.

Lunge: Asymptomatische Infiltrate, in schweren Fällen hämorrhagische Alveolitis mit progredienter respiratorischer Insuffizienz.

Nieren: Sie sind initial bei 20% und im Verlauf bei 80% der Patienten mit den Zeichen einer Glomerulonephritis beteiligt, die zur fortschreitenden Niereninsuffizienz führt. Kombiniert mit hämorrhagischer Pneumonie ergibt sich ein Goodpasture-Syndrom.

Gelenke: Polyarthralgien, aber auch ausgeprägte Synovitiden in 60–70% der Fälle. Der Rheumafaktor kann dabei positiv sein.

Nervensystem: Durch ischämische Läsionen multiple Mononeuropathien, auch der Hirnnerven, mitunter symmetrische periphere Polyneuropathien.

Gastrointestinaltrakt: Viel seltener betroffen als bei der PAN, aber auch mit Abdominalschmerz und blutigen Diarrhöen auf dem Boden einer nekrotisierenden Enteritis, die zur Perforation und Peritonitis führen kann. Gelegentlich Vaskulitis der Speicheldrüsen und des Pankreas.

Haut: Als Manifestationen der Vaskulitis treten Purpura, Petechien, vesikuläre und urtikarielle Eruptionen auf, durchschnittlich in der Hälfte der Fälle.

Diagnostik. An eine Wegener-Granulomatose ist zu denken, wenn bei einer chronischen therapieresistenten Sinusitis oder Bronchitis plötzlich Fieber, Schleimhautblutungen, Petechien, Zeichen der Nierenaffektion und neurologische Störungen auftreten oder wenn eine Glomerulonephritis mit Entzündungserscheinungen am Respirationstrakt einhergeht. Der Verdacht ist im Fall einer Wegener-Granulomatose durch den cANCA-Nachweis zu erhärten und durch eine Biopsie der Nasenschleimhaut, der Lunge oder der Nieren zu bestätigen. In Zweifelsfällen spricht der Behandlungserfolg für eine Wegener-Granulomatose.

Laborbefunde: Beschleunigte Blutsenkung und erhöhtes C-reaktives Protein. Im **Blutbild** mäßige, bei Hämorrhagien deutliche Anämie, geringe bis starke Leukozytose mit Linksverschiebung, keine oder geringe Eosinophilie. Thrombozyten oft vermehrt. Im **Urin** Auftreten von Eiweiß (Proteinurie) und Blut (Hämaturie). Bei Nierenbeteiligung Kreatininanstieg im Serum.

Wichtiger Indikator: Nachweis von cANCA im Serum in über 90%, bei lokal begrenzter Wegener-Granulomatose nur in 65% der Fälle.

Keine antinukleären Autoantikörper.

Therapie und Prognose. Unbehandelt nimmt die Wegener-Granulomatose innerhalb mehrerer Monate einen letalen Verlauf. Sie spricht im Gegensatz zur PAN und zu vielen Fällen von Churg-Strauss-Syndrom auf Glukokortikoide allein nicht an. Dagegen ist mit der Kombination von Cyclophosphamid und Prednison bei 90% der Patienten eine markante Verbesserung und bei 75% eine komplette Remission zu erreichen. Bei Rückfällen scheint sich die zusätzliche Gabe von Trimethoprim-Sulfamethoxazol zu bewähren. Die Prognose ist umso günstiger, je früher die Therapie einsetzt.

8.4.9 Arteriitis temporalis

Definition. Granulomatöse, vorwiegend die A. temporalis und andere Äste der A. carotis befallende Riesenzellarteriitis älterer Personen, die häufig mit einer Polymyalgia rheumatica assoziiert ist.

Vorkommen und Häufigkeit. Die Arteriitis temporalis ist vor dem 50. Lebensjahr eine Seltenheit und nimmt danach mit dem Alter an Häufigkeit zu. In Nordeuropa und den USA beträgt die Inzidenz etwa 18 Fälle auf 100.000 der über 50 Jahre alten Einwohner. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 70 Jahren. Frauen und Männer sind im Verhältnis von 2:1 betroffen.

Ätiologie und Pathogenese. Die Ursache ist ungeklärt. Das Antigen HLA-DR4 kommt überdurchschnittlich häufig vor. Der Entzündungsprozess befällt nur mittelgroße Arterien und scheint primär die Lamina elastica interna anzugreifen. Diese ist im Bereich der meist segmentalen panarteriitischen Läsionen fragmentiert und von einer mit Riesenzellen durchsetzten Ansammlung aktivierter Makrophagen (mononukleärer Zellen) und $CD4^+$-T-Zellen umgeben. Der histologische Befund spricht für eine Immunreaktion zellulären Typs, die sich vermutlich gegen ein Autoantigen in den elastischen Strukturen richtet. Koronargefäße und abdominale Äste der Aorta können mitbetroffen sein. Intimaproliferation und sekundäre Thrombosen engen das Gefäßlumen zunehmend ein und führen zur Ischämie im Versorgungsgebiet.

Klinik.
Allgemeinsymptome: Die Arteriitis temporalis beeinträchtigt das Allgemeinbefinden und geht häufig mit subfebrilen Temperaturen, Appetitmangel, Gewichtsverlust und depressiver Verstimmung einher.

Lokale Symptome: Sie treten abrupt oder einschleichend nacheinander auf. Kennzeichnend ist die **Trias:**



Abb. 8.18. Arteriitis temporalis. Schmerzhafte verdickte Arterie (aus Braun-Falco et al.: Dermatologie und Venerologie. Springer, Berlin 2005)

- **Kopfschmerz**
- **Verdickung, Verhärtung** und **Druckempfindlichkeit** einer oder beider **Schläfenarterien** (Abb. 8.18)
- **Symptome der kranialen Ischämie:** Sehstörungen (Amaurosis fugax, plötzliches Erblinden, Gesichtsfeldausfälle, Doppelsehen, verschwommenes Sehen), oft mit Augenschmerzen einhergehend und Claudicatio-Schmerzen beim Kauen, Schlucken oder Sprechen in den Kiefermuskeln, im Rachen und in der Zunge.

Manifestationen am **Ohr** äußern sich in Schmerzen, Abschwächung des Gehörs und Schwindel. Seltenere Lokalsymptome sind Hemiparesen und bei Generalisierung des Gefäßprozesses Herzinfarkt, Aorteninsuffizienz und periphere Neuropathie. Etwa 50% der Patienten haben neben der Arteriitis temporalis eine Polymyalgia rheumatica, die vorher, zeitgleich oder im Verlauf einsetzen kann (▶ Kap. 8.4.10).

Diagnostik. An eine Arteriitis temporalis ist bei allen über 50-jährigen Patienten zu denken, die über kürzlich aufgetretene Kopfschmerzen und Sehstörungen klagen und eine stark beschleunigte Blutsenkung haben. Eine verdickte, druckschmerzhafte A. temporalis bestätigt den Verdacht weitgehend. Weitere diagnostisch wertvolle Hinweise sind Claudicatio-Beschwerden beim Kauen und Sprechen, eine gleichzeitig bestehende Polymyalgia rheumatica, Störungen des Allgemeinbefindens und subfebrile Temperaturen unklarer Genese. Eine Wandverdickung ist sonographisch nachzuweisen. Zu Sicherung der Diagnose ist die Biopsie der A. temporalis erforderlich. Ihre Sensitivität beträgt 90%, ihre Spezifität 100%. Bei unauffälligem Tastbefund und fehlendem Schmerz an den Temporalarteien kommt eine Angiographie in Betracht.

Laborbefunde: Starke Beschleunigung der BKS (>50 mm in der ersten Stunde), CRP erhöht. Im Serumelektropherogramm Vermehrung der α2-Globuline, häufig auch der α1- und γ-Globuline. Normochrome Anämie wie bei entzündlichen Prozessen.

Weißes Blutbild und Thrombozyten in der Regel normal. Rheumafaktoren und ANA negativ.

Biopsie: Einschnitt an der Haargrenze in Lokalanästhesie. Exzision eines nicht zu kurzen Segmentes der A. temporalis (3–5 cm), da die Läsionen gesunde Gefäßabschnitte überspringen können. Eine Nekrose der Kopfschwarte ist nicht zu befürchten. Typischer **histologischer Befund:** Panarteriitis mit riesenzellhaltiger Granulombildung in dichter Nachbarschaft zur rupturierten Lamina elastica interna. Lumeneinengung durch Intimaproliferation. In der Adventitia mononukleäre Zellen und neutrophile Granulozyten, später Fibrose.

Therapie und Verlauf. Die Behandlung duldet bei klinisch fundiertem Verdacht keinen Aufschub, da jederzeit eine irreversible Erblindung eintreten kann. Das Mittel der Wahl ist hochdosiertes Prednison. Man beginnt mit 2×40 mg täglich per os, in bedrohlichen Fällen mit 2×50 mg täglich Methylprednisolon intravenös. Die Biopsie muss nicht in jedem Fall sofort durchgeführt werden, sollte aber innerhalb von 5 Tagen nach Therapiebeginn erfolgen. Manche Therapeuten halten sie nicht für obligatorisch. Im Hinblick auf die Risiken der notwendigen Langzeitbehandlung mit Glukokortikoiden sollte die Diagnose jedoch gesichert sein. In der Regel kommt es nach 3–7 Tagen zu einer dramatischen Besserung des Krankheitsbildes mit schnellem Abfall der BKS-Beschleunigung. Die Steroidgabe wird dann sukzessive auf eine Erhaltungsdosis von 5–7,5 mg täglich reduziert und für etwa 2 Jahre beibehalten. Dabei soll die BKS nicht über 20 mm steigen. Das Absetzen muss ausschleichend erfolgen. Spätere Rezidive sind nicht auszuschließen und erfordern eine Wiederholung des Therapieschemas. In schweren Fällen mit hohem Prednisonbedarf hat sich die zusätzliche Gabe von Azathioprin als effektiv und steroidsparend erwiesen. Bei einzelnen Patienten wurde auch eine Kombination von Prednison und Methotrexat mit Erfolg angewandt. Stets erfordert die langfristige Steroidtherapie eine Osteoporoseprophylaxe mit Kalzium (500 mg täglich), Vitamin D (10.000 IE wöchentlich) und Risidronsäure.

8.4.10 Polymyalgia rheumatica

Definition. Klinisches Syndrom jenseits des 50. Lebensjahres, das gekennzeichnet ist durch rheumatische Schmerzen im Schulter- und Beckengürtel sowie im Nackenbereich, eine starke Blutsenkungsbeschleunigung und promptes Ansprechen auf niedrig dosierte Glukokortikoide. Begleitend können ein leichts Fieber, Gewichtsverlust und allgemeiner Schwäche auftreten. Auch ein Übergang in eine Arteriitis temporalis ist möglich.

Vorkommen und Häufigkeit. Die Polymyalgia rheumatica ist viermal häufiger als die Arteriitis temporalis. Sie tritt ebenfalls erst nach dem 50. Lebensjahr und dann mit einer von Dekade zu Dekade steigenden Inzidenz auf. Frauen erkranken annähernd doppelt so häufig wie Männer.

Ätiologie und Pathogenese. Der Symptomenkomplex ist offensichtlich entzündlicher Genese, ätiologisch jedoch ungeklärt. Bioptisch weist das Muskelgewebe weder myositische noch arteriitische Läsionen auf. Man findet nur atrophische Veränderungen an Muskelfasern des langsamen Zuckungstyps. Die Muskelenzyme im Serum (Aldolase, Kreatininkinase) sind nicht erhöht. Für einen Entzündungsprozess sprechen die stark beschleunigte Blutsenkung und der Anstieg des C-reaktiven Proteins. Wahrscheinlich gehen Entzündung und Schmerzen weniger von den Muskeln als von den periartikulären Strukturen (Bursae, Sehnen, Gelenkkapseln) und den Gelenken aus, denn bioptisch lassen sich hier unspezifische lymphozytäre Infiltrate erkennen. Der Übergang in eine Arteriitis temporalis scheint für die Mehrzahl der Patienten vorprogrammiert zu sein und nur durch die Therapie verhindert zu werden. Schon bei Ausbruch der Polymyalgia rheumatica deckt die histologische Untersuchung der Temporalarterien in 15% der Fälle erste, klinisch noch stumme arteriitische Läsionen auf.

Klinik.

Allgemeinsymptome: Auffallend starke Beeinträchtigung des Gesamtbefindens durch Körperschwäche, Appetitmangel, Gewichtsverlust, leichtes Fieber und depressive Verstimmung.

Lokale Symptome: Plötzlich oder protrahiert einsetzende Steifigkeit und Schmerzen im Nacken sowie in den proximalen Muskeln des Schulter- und Beckengürtels. Zunehmend beschwerlich werden Aufsetzen, Aufstehen und Treppensteigen und die zum Frisieren oder Rasieren nötigen Bewegungen. Schmerzen treten auch in der Nacht und besonders am Morgen auf. Die betroffenen Muskeln und periartikulären Gewebe sind druckempfindlich. Im Gegensatz zur Polymyositis ist die Muskelkraft nicht herabgesetzt. Im Verlauf kann es zur Inaktivitätsatrophie kommen. Manchmal entwickelt sich eine ausgeprägte Polyarthritis mit Befall der Finger-, Hand- und Kniegelenke. Sie unterscheidet sich von einer seronegativen rheumatoiden Arthritis nur durch das Fehlen von Knorpelerosionen und periartikulärer Osteoporose.

Diagnostik. Man kann sie nur klinisch und erst nach Ausschluss anderer Erkrankungen mit ähnlichen Symptomen stellen. Zu diesen gehören die rheumatoide Arthritis, die Kollagenosen, okkulte Karzinome und verschiedene Infektionen.

Laborbefunde: Mit stark beschleunigter BKS, vermehrten α2-Globulinen, erhöhtem CRP und normochromer Anämie gleichen sie denen der Arteriitis temporalis. Rheumafaktoren und ANA sind nicht nachzuweisen. Bis zu 70% der Patienten haben im Serum eine erhöhte alkalische Phosphatase. Auch die Transaminasen können etwas ansteigen.

Biopsie: Die **Leberbiopsien** ergeben bisweilen eine periportale und interlobuläre Entzündung mit fokalen Leberzellnekrosen und kleinen epitheloidzelligen Granulomen. Eine **Muskelbiopsie** ermöglicht die Unterscheidung von einer Polymyositis, ist jedoch meistens überflüssig. Wenn die **Temporalisbiopsie** po-

sitiv ausfällt, hat bereits der Übergang in eine Arteriitis temporalis stattgefunden.

Diagnostisch wegweisend sind meistens das Alter der Patienten, die Lokalisation der rheumatischen Schmerzen und eine hohe BKS. Sie rechtfertigen in jedem Fall einen Behandlungsversuch mit Glukokortikoiden.

Therapie. Die meisten Patienten sprechen schnell auf orale Tagesdosen von 10–20 mg **Prednison** an. Die Beschwerden verschwinden oft innerhalb 1 Woche. Ebenso prompt normalisiert sich die beschleunigte Blutsenkung. Wenn eine deutliche BKS-Beschleunigung bestehen bleibt, ist nach zusätzlichen Entzündungsprozessen zu fahnden bzw. die Diagnose in Frage zu stellen. Zur Verhinderung von Rezidiven und arteriitischen Läsionen ist eine Langzeitbehandlung mit Prednison erforderlich, die 2 Jahre oder länger dauern kann. Meistens genügt eine tägliche **Erhaltungsdosis** von 5–7,5 mg Prednison.

Zur **Osteoporoseprophyalaxe** gibt man zusätzlich Kalzium und Vitamin D. Auch nichtsteroidale Antiphlogistika wirken schmerzlindernd, verhüten aber das Entstehen arteriitischer Läsionen nicht.

8.5 Immunschwächekrankheiten

8.5.1 Erbliche Immunschwächekrankheiten

An der Immunabwehr sind T-Lymphozyten, B- Lymphozyten, dendritische Zellen, Makrophagen, sowie diverse Sekretionsprodukte der Immunzellen und das Komplementsystem beteiligt. Alle diese Komponenten können genetische Defekte erleiden, die zur Immunschwäche führen. Bei den erblichen Formen der Immunschwäche handelt es sich um seltene Krankheiten, auf die aber näher einzugehen ist, weil sie wichtige Einblicke in die Funktionsweise des Immunsystems vermitteln.

Vom **funktionellen Standpunkt** ist zwischen **Defekten** der **humoralen** und der **zellulären Immunantwort** zu unterscheiden. Erstere ist an die **B-Zellen,** letztere an die **T-Zellen** gebunden. Da die B-Zellen zur Antikörperbildung gegen die meisten Antigene der Aktivierung durch T-Zellen bedürfen, können Störungen der humoralen Immunabwehr auf Defekten der B-Zellen oder der T-Zellen beruhen. Einige T-Zelldefekte beeinträchtigen nur die Kooperation mit den B-Zellen andere nur die zellulären Immunreaktionen. Die meisten Defekte der T-Zellen haben jedoch kombinierte Störungen der humoralen und zellulären Immunabwehr zur Folge. Eine globale Immunschwäche resultiert selbstverständlich bei genetischen Defekten, die beide Lymphozytenpopulationen betreffen. Aus **klinischer Sicht** erscheint folgende **Einteilung der erbliche Immunschwäche** sinnvoll:
- selektive Defekte der Antikörperbildung
- Defekte der zellulären Immunreaktionen
- kombinierte Immundefekte.

Klinische Manifestationen

Im klinischen Bild der Immunschwächekrankheiten treten immer wieder die gleichen **Symptome** des **Antikörpermangels** und der **zellulären Immundefekte** auf, entweder selektiv oder kombiniert. Sie werden deshalb der Beschreibung der verschiedenen Krankheitsformen vorangestellt.

Antikörpermangel: Das typische klinische Korrelat des Antikörpermangels ist ein sinubronchiales Syndrom mit rezidivierenden Sinusitiden, Otitiden, Bronchitiden, Bronchopneumonien und sekundären Bronchiektasen. Es wird von bekapselten pyogenen Bakterien verursacht, die der Opsonierung durch Antikörper und Komplementkomponenten bedürfen, damit sie von Makrophagen phagozytiert und abgetötet werden können. Zu diesen Erregern gehören Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes und Pseudomonas aeruginosa. Für die beim Antikörpermangel häufigen Arthritiden sind wahrscheinlich Mykoplasmen verantwortlich. Virusinfektionen werden mit einigen Ausnahmen normal überstanden, hinterlassen aber keine langfristige Immunität, so dass Windpocken und Masern mehrmals rezidivieren können. Beispiele für schlecht tolerierte Virusinfektionen sind die Hepatitis B, die nach Poliomyelitisschutzimpfung mit Lebendvakzine vorkommenden Lähmungen und eine durch Echoviren hervorgerufene chronische Meningoenzephalitis.

Defekte der zellvermittelten Immunreaktionen: Häufigste Komplikation sind schwere, meist tödlich verlaufende Viruskrankheiten (Masern, auch nach Impfung mit Lebendvakzine, Windpocken, Vaccinia nach Pockenimpfung, Infektionen mit Herpes-, Adeno- und Zytomegalievirus). Die virusinfizierten Körperzellen, die an ihrer Oberfläche Virusantigene exprimieren, können nicht eliminiert werden, weil die Patienten keine oder zu wenig antigenspezifische zytotoxische CD8+-T-Zellen bilden. Eine hochgradige Abwehrschwäche besteht auch gegen Infektionen mit Pilzen (Candida, Aspergillus), Protozoen (Toxoplasma, Pneumocystis carinii, Cryptosporidium), Mykobakterien, Listeria, Legionella und Nokardia. Die Abtötung dieser Erreger, die den Makrophagen obliegt, wird durch das Fehlen antigen-

spezifischer TH1-Helferzellen verhindert, die zur maximalen Aktivierung der Makrophagen notwendig sind. Da T-Lymphozyten nicht nur Krankheitserreger abwehren, sondern auch Tumorzellen vernichten, sind T-Zelldefekte nicht selten mit einer erhöhten Inzidenz von Neoplasien verbunden, unter denen maligne Lymphome vorherrschen.

Defekte der Antikörperbildung

X-chromosomale Agammaglobulinämie (Bruton 1952)

Dem Immunglobulinmangel liegt ein isolierter B-Zelldefekt zugrunde. Er betrifft das Gen für eine Thyrosinkinase (btk) der B-Zellen, das unterschiedliche Mutationen aufweisen kann. Der Ausfall des Enzyms bewirkt, dass die Entwicklung der B-Zellen im Knochenmark auf der Stufe der Prä-B-Zellen stehen bleibt. Nur ganz wenige reife B-Zellen gelangen ins zirkulierende Blut. Tonsillen und Lymphknoten sind unterentwickelt. Im Serumelektropherogramm fehlt die Gammaglobulinbande. Die Konzentration des immunologisch bestimmten IgG liegt unter 100 mg/dl (Normbereich 800–1500 mg/dl), IgM und IgA sind nicht nachzuweisen. Nach Antigenstimulation mit Diphtherie-Pertussis-Tetanus-Vakzine erfolgt keine Antikörperbildung. Das Serum enthält auch keine oder sehr wenig Isohämagglutinine.

Die **klinischen Symptome** des Antikörpermangels beginnen zwischen dem 6. und 12. Lebensmonat, wenn die Antikörper mütterlicher Herkunft verbraucht sind.

Zur **Prophylaxe** intravenöse Gabe von **Immunglobulin** (IVIG) in einer Dosis von 300–400 mg/IgG/kg pro Monat, verteilt auf zwei Applikationen im Abstand von 14 Tagen. Unter der **Erhaltungsdosis** sollte die IgG-Konzentration des Plasmas nicht unter 400 mg/dl sinken.

Zur **Therapie** von **akuten** und **chronischen Infektionen** Verabreichung von **Antibiotika** gemäß der Erregerempfindlichkeit.

X-chromosomales Hyper-IgM-Syndrom

Bei dieser Erkrankung ist die Antikörperbildung durch einen Defekt der T-Zellen gestört, der ihre Interaktion mit den B-Zellen, aber nicht die zellulären Immunreaktionen beeinträchtigt. Infolge eines **Gendefektes am X-Chromosom** fehlt den T-Helferzellen der Ligand für das Oberflächenmolekül CD40 der B-Zellen. Sie können deshalb mit den B-Zellen keinen direkten Kontakt aufnehmen und sie nicht zum Immunglobulin-Switching, d.h. zur Umstellung der Immunglobulinsynthese vom Typ IgM und IgD auf die wirksameren Isotypen IgG, IgA und IgE stimulieren (▶ Kap. 7.1). Die aus den B-Zellen hervorgehenden Plasmazellen der Patienten sezernieren nur IgM und IgD, beide sogar vermehrt, weil die Feedback-Hemmung der IgM-Synthese durch IgG entfällt. Das lymphatische Gewebe ist nicht reduziert, eher hyperplastisch. In den Lymphknoten fehlen allerdings die Keimzentren, in denen die B-Zellen nach dem Switching proliferieren und somatisch mutieren, um hochaffine Antikörper zu bilden. Im Blut zirkulieren reife B-Lymphozyten, aber nur solche mit membranständigen Immunglobulinen vom Typ IgM und IgD. Das Serum der Patienten enthält oft über 1000 mg/dl IgM, aber weniger als 150 mg/dl IgG und keine messbaren Mengen von IgE und IgA. Trotz der gesteigerten IgM-Produktion resultiert eine frühmanifeste Immunschwäche, da die IgM-Antikörper nur schwach mit Antigenen reagieren.

Das **klinische Bild** ähnelt dem der X-chromosomalen Agammaglobulinämie. Hinzu kommt eine Anfälligkeit gegen opportunistische Infektionen insbesondere gegen Pneumocystis carinii, und eine Tendenz zu autoimmunologischen Anämien, Neutropenien und Thrombopenien. Neutropenien steigern das Infektionsrisiko zusätzlich. Auf eine **Dauersubstitution** mit **intravenösem Immunglobulin** sprechen Infektanfälligkeit und Neutropenie befriedigend an.

In der **zweiten Lebensdekade** kann eine **unkontrollierbare polyklonale Proliferation IgM-bildender Plasmazellen** einsetzen und durch eine massive Infiltration von Leber, Gallenblase und Gastrointestinaltrakt zum Tode führen.

Patienten mit X-chromosomalem Hyper-IgM-Syndrom haben auch ein erhöhtes **Risiko**, an **Darmkarzinomen** zu erkranken.

Selektiver Immunglobulin A-Mangel

Dem genetischen Defekt der IgA-Produktion liegt eine terminale Differenzierungsstörung der IgA tragenden B-Zellen zugrunde. Ihr Isotyp-Switching scheint unvollständig zu sein, da sie an ihrer Oberfläche neben dem IgA weiterhin IgM und IgD exprimieren. Durch In-vitro-Stimulation konnten solche B-Zellen zu aktiver IgA-Sekretion gebracht werden, was für eine inadäquate Stimulation durch T-Helferzellen spricht. Der unterschiedliche Erbgang, er kann autosomal dominant oder autosomal rezessiv sein, weist auf das Vorkommen differenter Mutationen mit gleichem Phänotyp hin.

Mit einer **Prävalenz** von 1:600 ist der IgA-Mangel der häufigste Immundefekt.

Die Konzentration des Serum-IgA (überwiegend Isotyp IgA1) liegt unter 5 mg/dl (Normalwert 300 mg/dl). Bei einigen Patienten mit IgA-Mangel im Serum ist die Bildung des sekretorischen IgA2 in den intestinalen Plasmazellen nicht gestört. Doch betrifft der Defekt meistens beide IgA-Isotypen. Am häufigsten wird der IgA-Mangel beim Screening von Blutspendern entdeckt. Die Mehrzahl der Patienten bleibt asymptomatisch, obwohl das IgA für die Mukosaimmunität wichtig ist. Offenbar kann es in dieser Funktion durch andere Isotypen zu ersetzt werden. Rezidivierende, schon in der Kindheit beginnende sinupulmonale Infektionen erreichen gewöhnlich keinen höheren Schweregrad. Nicht selten liegt in den symptomatischen Fällen zusätzlich ein IgG-Subtypdefekt vor. Mehrfach erhöht ist die Inzidenz von allergischem Asthma, Kollagenkrankheiten und gluteninduzierter Enteropathie. Es liegt nahe, dafür die gestörte Abwehr exogener Noxen an den Schleimhäuten verantwortlich zu machen. Intravenöses Immunglobulin enthält zu wenig IgA, um therapeutisch wirksam zu sein. Bei Patienten mit vollständigem IgA-Mangel ist es sogar kontraindiziert, da sie gegen übertragenes IgA Antikörper bilden, die zu schweren anaphylaktischen Reaktionen führen können.

Wegen dieser Gefahr sollten diesen Patienten niemals Blutkonserven, sondern nur gewaschene Erythrozyten transfundiert werden.

Selektiver Mangel an IgG-Subklassen

Die 4 Subklassen des IgG unterscheiden sich in der konstanten Region C ihrer γ-Ketten. Zum Mangel an einer Subklasse kommt es, wenn das Gen für die betreffende C-Region durch Deletion ausfällt. Größere Deletionen können mehrere IgG-Subklassen gleichzeitig ausschalten. Dabei ist die Gesamtkonzentration des IgG im Serum oft nicht signifikant herabgesetzt, da auf IgG2, IgG3 und IgG4 zusammen nur 30–40% der Antikörper entfallen. Selbst der Mangel an IgG1 kann durch kompensatorische Zunahme der übrigen Subklassen maskiert werden, lässt sich aber durch isolierte Messungen aufdecken.

Der IgG-Subklassenmangel ist **selten** und bleibt **oft asymptomatisch.** Gehäufte Infekte werden hauptsächlich bei Patienten mit zusätzlichem IgA-Mangel beobachtet. In diesen Fällen scheint eine kombinierte Differenzierungsstörung der B-Zellen vorzuliegen.

Zur **Therapie** und **Prophylaxe** klinischer Manifestationen des IgG-Subklassenmangels ist **intravenöses Immunglobulin** geeignet.

Bei gleichzeitigem totalen IgA-Defekt darf wegen der Sensibilisierungsgefahr nur Immunglobulin aus IgA-Mangelplasma verabreicht werden.

Variabler Immundefekt

Phänotypisch handelt es sich bei dieser Kategorie der Immunschwäche um eine **Hypogammaglobulinämie des Erwachsenenalters,** die beide Geschlechter befällt und mit gestörter Antikörperbildung einhergeht. Die genetische Basis ist offenbar heterogen, denn der Erbgang kann autosomal-rezessiv, autosomal dominant oder X-chromosomal sein. Da die meisten Fälle sporadisch auftreten, wurde auch an erworbene Ursachen gedacht, etwa eine Autoimmunisierung gegen B- oder T-Zellen. Im Gegensatz zur klassischen X-chromosomalen Agammaglobulinämie sind die B-Zellen im Blut nicht vermindert, aber unreif. Sie scheinen nach neueren Untersuchungen keinen Intrinsic-Defekt zu haben, sondern von den T-Helferzellen ungenügend aktiviert zu werden. Man fand, dass die Stimulation der T-Zellrezeptoren nur ein schwaches Signal zur Gentranskription der Zytokine Interleukin-2, Interleukin-4, Interleukin-5 und Interferon-γ auslöst, die zur Interaktion von T-Helferzellen- und B-Zellen erforderlich sind. In manchen Fällen wird die Differenzierung der B-Zellen anscheinend durch CD-8-positive T-Suppressorzellen gehemmt. Der variable Immundefekt tritt gewöhnlich erst in der zweiten bis dritten Lebensdekade in Erscheinung. Für die späte Manifestation gibt es bisher keine Erklärung.

Im Vordergrund des **klinischen Bildes** stehen wie bei der X-chromosomalen Agammaglobulinämie **rezidivierende pyogene sinupulmonale Infektionen.** Auch **Meningoenzephalitiden** durch Echoviren und **Lamblienfall des Darmes** kommen vor. In wenigen Fällen lassen Erreger wie Mykobakterien, Pneumocystis carinii und Pilze auf eine zusätzliche Störung der zellulären Immunabwehr schließen. Viele Patienten leiden an **rezidivierenden Herpes-simplex-Infektionen,** ein Fünftel erkrankt an Herpes zoster. Im Gegensatz zur X-chromosomalen Agammaglobulinämie kommt es nicht selten zur einer **diffusen Lymphadenopathie** und zur **Milzvergrößerung,** wahrscheinlich durch persistierende Proliferation der unreifer B-Zellen, die auch maligne entarten können. Die Inzidenz von Lymphomen ist 300-fach erhöht, die des Magenkarzinoms 50-fach. Patienten mit variablem Immundefekt neigen außerdem zu diversen Autoimmunkrankheiten (Kollagenosen, Perniziosa, immunhämolytische Anämien, Thrombopenien, Neutropenien) und zu nicht verkäsenden Granulomen in der Haut, im Darm und in anderen Organen.

Im **Serumelektropherogramm** ist keine oder nur eine ganz **flache Gammaglobulinbande** zu erkennen. Die Konzentration des IgG liegt unter 250 mg/dl, die der Immunglobuline A und E gewöhnlich unterhalb der Nachweisgrenze. Nach Applikation von Tetanustoxoid und anderen Vakzinen bleibt eine Antikörperbildung aus.

Die **Substitutionsbehandlung** mit **intravenösem Immunglobulin** korrigiert die infektiösen Komplikationen. Sie beseitigt auch Lymphadenopathie, Milzschwellung und intestinale Störungen. Anaphylaktische Reaktionen lösen die zugeführten Immunglobuline nicht aus, da die Patienten diese Proteine früher gebildet haben und immuntolerant gegen sie geworden sind. Lamblien müssen antibiotisch eliminiert werden.

Defekte der zellulären Immunreaktionen

T-Zelldefekte, die sich allein auf die zellvermittelten Immunreaktionen und nicht auf die Antikörperbildung der B-Zellen auswirken, sind sehr selten. Sie betreffen die CD4+-T-Helferzellen vom Typ TH1 und die zytotoxischen CD8+-T-Zellen. Die CD4+-Helferzellen vom Typ TH2 bleiben bei diesen Defekten offenbar funktionstüchtig, denn andernfalls könnte die Antikörperbildung nicht in normaler Weise stattfinden.

DiGeorge-Syndrom

Kongenitale, aber nicht erbliche **Thymushypoplasie,** die **mit weiteren Fehlbildungen** (Hypoplasie der Nebenschilddrüsen, Fehlbildungen des Aortenbogen, des Herzens und des Gesichtes) verbunden ist. Das Syndrom entsteht durch eine Entwicklungsstörung der 3. und 4. Schlundtasche. Als **Ursachen** kommen eine **Monosomie 22,** eine **fetale Alkoholintoxikation** und andere Keimschädigungen vor. Der Mangel an Thymusgewebe führt zu einem selektiven Defekt der zellulären Immunreaktionen, denn die residuale Aktivität der T-Helferzellen reicht aus, um die B-Zellen zu normaler Immunglobulin- und Antikörperbildung zu stimulieren.

Das **Ausmaß** des zellulären **Immundefekts** hängt vom **Grad der Thymushypoplasie** ab. In schweren Fällen erkranken die Kinder 2–3 Monate nach der Geburt an Candidiasis, rezidivierenden

Virusinfektionen und Pneumonien durch Pneumocystis carinii. Sie sterben im ersten Lebensjahr, wenn keine Transplantation von fetalem Thymusgewebe oder Knochenmark erfolgt. Bei weniger ausgeprägter Thymushypoplasie können sich im Laufe der Zeit genügend funktionstüchtige T-Zellen entwickeln.

Im Vordergrund steht bei den meisten Kindern die 2 Tage post partum auftretende Hypokalzämie.

Herz- und Gefäßfehlbildungen sind die häufigste frühe Todesursache.

Purinnukleosid-Phosphorylasemangel

Autosomal-rezessiv erblicher Enzymdefekt, der zu einer selektiven T-Zellenschädigung und zum Ausfall der zellvermittelten Immunreaktionen führt. Das Enzym PNP hat im Nukleinsäurestoffwechsel die Funktion, Inosin und Desoxyinosin zu Hypoxanthin und Guanosin und Desoxyguanosin zu Guanin abzubauen. Diese Nukleoside häufen sich bei PNP-Mangel an und werden durch Kinasen teilweise in Triphosphate übergeführt. T-Zellen bilden vor allem das für sie toxische Desoxyguanosintriphosphat (dGPT). Zahl und Funktion der T-Zellen nimmt erst nach der Geburt ab, während B-Zellen, Immunglobuline im Serum und Antikörperbildung normal bleiben.

Die **klinische Manifestation** der Immunschwäche erfolgt gegen Ende des ersten Lebensjahres oder später und ist durch **rezidivierende virale, bakterielle und Pilzinfektionen** gekennzeichnet. Mit keinem Antigen lassen sich Hautreaktionen vom verzögerten Typ induzieren.

! Nach Bluttransfusionen kommt es zu Graft-versus-Host-Reaktionen.

Als **Komplikationen** treten **autoimmunhämolytische Anämien** und **Lymphome** auf. **Therapie:** Ohne **Knochenmarktransplantation** sterben die Kinder innerhalb einiger Jahre. Mit einem Enzymersatz durch Erythrozytenübertragungen gelingt nur eine befristete Besserung.

Defekt der T-Zellrezeptorexpression der CD8+-Lymphozyten

Bei diesem autosomal-rezessiv vererbten Defekt können die CD8+-T-Zellen keinen Antigenrezeptor (TCR) exprimieren, weil in dem dazu benötigten CD3-Komplex, der aus den Untereinheiten α, β und γ besteht, die Komponente CD3γ fehlt. Die Folge ist ein selektiver Ausfall der zellvermittelten Zytotoxizität mit **Immunschwäche gegen Virus- und Pilzinfektionen.** Gleichzeitig besteht eine **Tendenz zu autoimmunhämolytischen Anämien**. Die CD4+-T-Helferzellen sind nicht betroffen, da der CD3-Komplex bei ihnen aus den Untereinheiten α, β und δ zusammengesetzt ist. Von ihnen werden die B-Zellen zu effektiver Antikörperbildung stimuliert. Aus unklaren Gründen wird aber die Subklasse IgG2 vermindert gebildet.

Autosomal-rezessiver ZAP-70-Mangel

Das Fehlen der Thyrosinkinase ZAP-70 (Zeta-assoziiertes Protein, MG: 70 dalton) in der Zellmembran bewirkt bei CD8+-Zellen und der TH1-Helferzellen eine Störung der Signalübertragung vom T-Zellrezeptor ins Zellinnere zur Aktivierung des IL-2-Gens und damit einen Funktionsausfall dieser Zellen. Da der ZAP-Defekt ihre Ausreifung im Thymus verhindert, erscheinen keine CD8+-Zellen im Blut. CD4+-Zellen und B-Zellen sind nicht vermindert. Offenbar findet eine Stimulation der B-Zellen durch TH2-Helferzellen statt, denn die Antikörperbildung ist nicht gestört. Auch die Konzentration der Immunglobuline ist normal. Die betroffenen Kinder erkranken im ersten Lebensjahr an einer schweren, durch den selektiven Ausfall aller zellulären Immunreaktionen bedingten Immunschwäche, die nur durch Knochenmarktransplantation zu beheben ist.

MHC-Klasse-I-Mangel

Bei diesem Defekt können die CD8+-T-Zellen ihre zytotoxische Funktion nicht ausüben, da ihnen keine Antigene präsentiert werden. Zur Expression von Molekülen der MHC-Klasse I an ihrer Oberfläche sind alle kernhaltigen Körperzellen befähigt. Sie verankern mit ihnen antigene Peptide, die im Zytosol aus abgebauten Virus- und Bakterienproteinen entstehen (▶ Kap. 7.1). Im Komplex mit den MHC-I-Molekülen werden diese Peptide ausschließlich von den CD8+-Zellen erkannt, deren Funktion darin besteht, die infizierten Zellen abzutöten. Beim selektiven MHC-I-Mangel ist der Transport der MHC-I-Peptid-Komplexe aus dem endoplasmatischen Retikulum an die Zelloberfläche gestört, weil das dafür zuständige Carrierprotein TAP wegen eines Gendefektes nicht gebildet wird. Die Zahl der MHC-I-Moleküle an der Zelloberfläche erreicht nur 1–3% der Norm. Im Blut sind die α/βCD8-Zellen vermindert. Anscheinend ist ihre Produktion von MHC-I-Molekülen an den Thymusepithelien abhängig. **Klinisch** resultieren **sinubronchiale Infektionen,** die erst im späten Kindesalter auftreten und erkennen lassen, dass die Präsentation von Bakterienantigenen durch die MHC-Klasse I von physiologischer Bedeutung ist. B-Zellen und Immunglobuline werden normal gebildet. Der Antikörpertiter gegen Bakterien und Viren ist sogar hoch.

Die ausgeprägte humorale Immunantwort scheint schwere Virusinfektionen zu verhindern.

Chronische mukokutane Candidiasis

Autosomal-rezessiver T-Zelldefekt, der eine selektive Immunschwäche gegen Candida bewirkt. Während Antikörper gegen Candida gebildet werden, kommt es nicht zu Hautreaktionen vom verzögerten Typ gegen Candida-Antigene. Offenbar unterbleibt die Mobilisierung der Makrophagen. Im Übrigen funktionieren T- und B-Lymphozyten normal. Der **Candidabefall** ist ziemlich **therapieresistent**, bleibt aber in der Regel auf **Haut** und **Schleimhäute begrenzt**. Die genaue Charakterisierung des Defekts steht noch aus.

Kombinierte Immundefekte

Schwerer kombinierter Immundefekt (SCID)

Die Inzidenz liegt in der Größenordnung von 1 Fall auf 100.000 Lebendgeburten. Der klinische Phänotyp ist einheitlich: Normale Entwicklung bis zum 3. Lebensmonat. Dann Auftreten einer persistierenden **oralen** und **kutanen Moniliasis,** gefolgt von therapieresistenter **Diarrhöe** und einer durch Pneumocystis carinii verursachten **interstitiellen Pneumonie**. Fulminante Virusinfektionen (mit Herpes-, Adeno-, Zytomegalie- oder Varizellenvirus) treten häufig hinzu. Durch plazentar übertragene Lymphozyten der Mutter kann es zu einer Graft-versus-Host-Reaktion mit masernähnlichem Exanthem kommen. Mit allogenen Stimuli lassen sich weder zellvermittelte Immunreaktionen noch Antikörper induzieren. Unbehandelt sterben die Säuglinge im ersten Lebensjahr. Genetische Ursache und Pathogenese der kongenitalen globalen Immunschwäche sind unterschiedlich. Nachstehende **Varianten** kommen vor:

- **Aplasie der lymphoiden Stammzellen:** Sehr seltener autosomal-rezessiv erblicher Defekt, bei dem die gemeinsame Stammzelle der T- und B-Lymphozyten fehlt. Es resultiert eine Alymphozytose mit schwerer globaler Immunschwäche. Nur eine rasche Knochenmarktransplantation kann die Kinder retten.
- **X-chromosomaler Defekt des Interleukin-2-Rezeptors:** Mit einem Anteil von 60% häufigste Form des SCID. Der Defekt betrifft die γ-Kette des IL2-Rezeptors, die auch eine Komponente der Rezeptoren für Interleukin-4, Interleukin-7, Interleukin-11 und Interleukin-15 ist. Er hat zur Folge, dass die Entwicklung der T-Zellen schon in der Frühphase gestört wird und die der B-Zellen in der Spätphase. Der Thymus reift nicht zu einem lymphatischen Organ aus. Es resultiert eine Lymphopenie, denn das Blut enthält keine T-Zellen, sondern nur B-Zellen. Deren Zahl ist zwar normal, doch bleiben sie unreif und bilden keine Antikörper. Im Serum ist die Konzentration aller Immunglobuline stark herabgesetzt. In seltenen Fällen findet man eine M-Komponente. Bei obligat heterozygoten weiblichen Merkmalsträgern zeigen T-Zellen, natürliche Killer-Zellen und reife B-Zellen keine randomisierte X-Chromosomeninaktivierung. Als Zeichen für die schwere des Defektes überleben nur die Zellen mit normalem X-Chromosom.
- **Adenosindesaminase-(ADA-)Mangel:** Von den Patienten mit autosomal-rezessiv vererbtem SCID haben etwa 50% einen ADA-Mangel. Wenn das Enzym ausfällt, werden Adenosin und Desoxyadenosin ungenügend desaminiert. Letzteres führen die mit hoher Kinaseaktivität ausgestatteten Vorstufen der T-Zellen und der B-Zellen in toxisches Desoxy-Adenosintriphosphat (dATP) über. Das klinische Bild gleicht dem des X-chromosomalen SCID. Alle Patienten sind lymphopenisch, und die meisten haben eine Panhypogammaglobulinämie. Bei 15% der Fälle sind die Immunglobulinspiegel zunächst normal, fallen aber progredient ab. Eine palliative Substitutionstherapie ist mit wöchentlicher intravenöser Applikation von polyäthylenglykol-modifizierter Rinder-ADA möglich. Heilungschancen bietet die Knochenmarktransplantation. Versuche mit der Gentherapie sind noch im präklinischen Stadium.
- **Defekt der Interleukin-2-Produktion:** Antigenstimulierte T-Zellen bilden in diesem Fall zwar IL-2-Rezeptoren, aber kein Interleukin-2. Wahrscheinlich fehlt ein DNA-bindendes Protein, das für die Aktivierung des IL-2-Gens erforderlich ist. Trotz normaler Lymphozytenzahl resultiert eine frühmanifeste schwere Störung der humoralen und zellulären Immunabwehr.

MHC-Klasse-II-Mangel

Der Defekt betrifft die antigenpräsentierenden Zellen (dendritische Zellen, Monozyten, Makrophagen, B-Zellen). Sie können keine MHC-Moleküle der Klasse II bilden und deshalb auch keine antigenen Peptide exprimieren. Daraus folgt, dass die zur Einleitung der humoralen und zellulären Immunantwort notwendige Aktivierung der CD4+-T-Zellen unterbleibt (▶ Kap. 7.1). Die Ursache für den Mangel an MHC-Klasse-II-Molekülen kann der Defekt eines Promotorproteins sein oder das Fehlen eines Transaktivators, der die Promotoren für die Expression des MHC-II-Genkomplexes koordiniert. Die MHC-I-Moleküle werden exprimiert, häufig aber in subnormaler Zahl. Die Kinder leiden an **chronischen Diarrhöen, Candidiasis** und **Infektionen der Atemwege**, überstehen aber die BCG-Impfung und bekommen nach Bluttransfusionen keine Graft-versus-Host-Reaktion. Die Erkrankung verläuft nicht so dramatisch wie der schwere kombinierte Immundefekt, führt aber in der ersten oder zweiten Dekade zum Tode, falls keine Knochenmarktransplantation erfolgt.

Ataxia teleangiectatica

Kombinierter Immundefekt infolge mangelhafter Differenzierung der T- und B-Lymphozyten. Gestört ist die Rekombination der TCR- und der Ig-Gene (▶ Kap. 7.1) durch einen allgemeineren Defekt der DNA-Verknüpfung, der auch die DNA-Reparatur beeinträchtigt und deshalb zur Chromosomeninstabilität und zu Chromosomenbrüchen führt. Zu den **Manifestationen** der autosomal-rezessiv vererbten Krankheit gehören neben der Immunschwäche eine **progrediente zerebelläre Ataxie, Teleangiektasien im Bereich der Konjunktiven** und der **lichtexponierten Haut** sowie eine hohe Inzidenz maligner Neoplasmen, unter denen Hodgkin-Lymphome und akute lymphatische Leukämien die häufigsten sind. Zuerst tritt Ende des 2. Lebensjahres die Ataxie auf, einige Jahre später die Teleangiektasie. Der Immundefekt äußert sich in **sinupulmonalen Infektionen** durch Bakterien und Viren mit progredienter **sekundärer Bronchiektasie.** Der Thymus ist hypoplastisch, die Zahl der T-Zellen vermindert. Es überwiegt der ineffiziente T-Zelltyp mit einem d/γTCR ohne die Co-Rezeptoren CD4 und CD8. Immunreaktionen vom verzögerten Typ bleiben aus, die Antikörperbildung ist gestört. Bei normaler Anzahl der B-Zellen sind die Konzentrationen des IgM und IgD

im Serum normal oder erhöht, die des IgA und IgE meistens stark herabgesetzt. Auch die Subklassen IgG2 und IgG4 können vermindert sein. Eine effektive Behandlung ist nicht bekannt. Vorübergehend hilft die intravenöse Immunglobulinsubstitution. Kinder, die das 10. Lebensjahr erreichen, sterben danach oft an Neoplasien.

Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS)

Das X-chromosomal-rezessive Erbleiden ist durch die **Trias Thrombopenie, rezidivierende Infekte und Ekzem** gekennzeichnet. Es basiert auf einem Defekt des sog. WAS-Proteins, das nach Aktivierung durch eine Membran-GTPase die Aktinpolymerisation und damit die Anordnung des Zytoskeletts der Lymphozyten und Megakaryozyten kontrolliert. Dem Mangel an PAS-Protein können unterschiedliche Mutationen des kodierenden Gens zugrunde liegen. Er verändert die Zytoarchitektur und damit auch die Funktion von T-Zellen, B-Zellen und Thrombozyten. Die Patienten bilden keine Antikörper gegen Polysaccharidantigene, keine Isohämagglutinine und reagieren auch auf Proteinantigene schwach. Sie haben ausgedehnte **Ekzeme** und neigen zu **bakteriellen** und **opportunistischen Infektionen**. Bei niedrigem IgM sind IgA und IgE im Serum erhöht und die IgG-Subklassen meistens normal. Im Verlauf nimmt die Zahl der T-Zellen im Blut ab, die der B-Zellen steigt. Initialsymptom im ersten Lebensjahr sind blutige Diarrhöen und eine Thrombopenie mit kleinen Thrombozyten. Die Strukturanomalie der Plättchen bewirkt eine Entfernung von Membranfragmenten in der Milz und eine beschleunigte Sequestration. Nach Splenektomie werden Zahl und Größe der Plättchen normal. Früher starben die Patienten innerhalb der ersten Dekade. Splenektomie und Immunglobulinsubstitution haben die Lebenserwartung verbessert. Heilungschancen bietet die Knochenmarktransplantation.

Immunschwäche durch Komplementdefekte

Das Komplementsystem hat wichtige Abwehrfunktionen. Es greift Krankheitserreger direkt an, verstärkt die humorale Immunantwort und stimuliert durch freigesetzte Mediatoren die Entzündungsreaktion. Seine Aktivierung erfolgt ähnlich der Blutgerinnung über eine proteolytische Kaskade, die zum einen durch Immunkomplexe aus IgM, IgG1, IgG2 oder IgG3 und ihren Antigenen (klassischer Weg), zum anderen durch Polysaccharide der Bakterienwand (alternativer Weg) in Gang gesetzt wird. Eine **Schlüsselposition** nimmt die **Komponente C3** ein. Sie wird auf beiden Wegen in die **Komponente C3b** übergeführt, die als **Opsonin** die Phagozytose antikörperbesetzter Bakterien fördert und die Präzipitation zirkulierender Immunkomplexe verhindert. Außerdem ist C3b die **essenzielle Komponente der Enzymkomplexe C3-** und **C5-Konvertase,** die den terminalen Abschnitt der Komplementaktivierung einleiten, die Bildung des membranangreifenden Komplexes aus den Komponenten C5–C9, der Bakterien zerstört.

Die genetischen **Defekte** der **Komplementfaktoren** haben unterschiedliche **Auswirkungen**:

- Fehlt eine der Komponenten des klassischen Aktivierungsweges (C1, C2, C4), resultiert keine oder eine beherrschbare Infektanfälligkeit, weil das Komplementsystem auf dem alternativen Weg weiterhin aktiviert werden kann.
- Dagegen führt der sehr seltene Mangel an C3 zu lebensbedrohlichen Infektionen, denn in diesem Fall werden weder C3b noch der membranangreifende Komplex gebildet.
- Defekte der Komponenten C5, C6, C7, C8 oder C9 haben einen Ausfall des membranangreifenden Komplexes und eine Abwehrschwäche gegen selektive Bakterien (Meningokokken und Gonokokken) zur Folge, deren Abtötung diesem Faktorenkomplex obliegt.

Immunschwäche durch Phagozytendefekte

Leukozytenadhäsionsdefekt

Gestört ist das Anheften der Neutrophilen und Monozyten an das Gefäßendothel, der Durchtritt durch die Gefäßwand und die Aufnahme opsonierter Bakterien, da den Phagozyten die dazu notwendigen β2-Integrine fehlen. Das sind die heterodimeren Oberflächenmoleküle CD11a/CD18, CD11b/CD18 und CD11c/CD18. Der autosomal-rezessiv vererbte **Defekt** betrifft ihre gemeinsame **Komponente CD18**, die vollständig fehlt oder stark vermindert ist. Die Unfähigkeit der Neutrophilen, den Entzündungsort zu erreichen, führt hauptsächlich **zu chronischen nekrotisierenden Haut-** und **Weichteilinfektionen** und zu **Pneumonien** und **Hepatomegalie.** Beim **totalen CD18-Mangel** resultieren **lebensbedrohliche systemische Infektionen** (Peritonitis, Sepsis, aseptische Meningitis). Einige Patienten sterben an Virusinfektionen. Die Neutrophilen sind im Blut stark vermehrt, in den Wunden aber nur spärlich vertreten, so dass die Eiterbildung unterbleibt. **Therapie:** Die Patienten werden antibiotisch und mit **Granulozytentransfusionen** behandelt. Sie können durch **Knochenmarktransplantation** geheilt werden.

Septische Granulomatose

Das Syndrom basiert auf einem autosomal-rezessiv erblichen **Defekt des NADPH-Oxidasesystems** der Phagozyten, der ihnen die Fähigkeit nimmt, intrazelluläre und phagozytierte extrazelluläre Bakterien abzutöten. Jede der 4 Komponenten der Neutrophilenoxidase kann von einer Mutation betroffen sein. Am häufigsten ist es die Untereinheit p91phox des Cytochrom b, deren Gen am X-Chromosom lokalisiert ist. Die **klinischen Manifestationen** sind Candidabefall und bakterielle Infektionen mit Katalase-positiven Erregern wie Staphylococcus aureus, Serratia marcescens, Pseudomonas cepacia und Salmonellen. Es kommt zu **Granulomen** in der **Lunge,** im **Gastrointestinaltrakt** und in den **Harnwegen,** die nicht abgetötete Bakterien enthalten. **Prophylaktisch** und **therapeutisch** sind **Antibiotika** wirksam, speziell Trimethoprim plus Sulfamethoxazol. Injektionen von **γ-Interferon** können die Häufigkeit der Infektionen reduzieren.

8.5.2 Stammzellentransplantation und Gentherapie bei erblichen Immundefekten

Die schweren, einst letalen Formen der erblichen Immunschwäche sind durch **Knochenmarktransplantation** oder **Stammzellenübertragung** aus Nabelschnurblut zu heilbaren Krankheiten geworden.

> **Die Transplantation ist möglichst frühzeitig vorzunehmen, da fortgeschrittene infektiöse Organläsionen die Prognose verschlechtern.**

Beim schweren **kombinierten Immundefekt** (SCID) konnten mit **Transplantaten von HLA-identischen Geschwistern** Erfolgsquoten bis zu 90% erzielt werden. In diesen Fällen kommt es wegen der Immunschwäche nicht zur Transplantatabstoßung, sondern nur zu meist leichten Graft-versus-Host-Reaktionen. Da höchstens 20% der Patienten HLA-identische Geschwister haben, überträgt man auch **Transplantate von HLA-haploidentischen Eltern** und von nicht verwandten Spendern mit partieller HLA-Übereinstimmung. Damit solche Transplantate optimal angehen, wird der Empfänger mit Busulfan und Cyclophosphamid vorbehandelt (»konditioniert«). Außerdem ist es notwendig, aus dem Transplantat die reifen T-Zellen durch spezifische Agglutinationsmethoden weitgehend zu eliminieren, weil es sonst zu starken Graft-versus-Host-Reaktionen kommt.

Eine **Konditionierung des Empfängers** und **T-Zellentfernung aus dem Transplantat** sind unerlässlich, wenn Patienten mit **Wiskott-Aldrich-Syndrom, MHC-II-Defekt und Phagozytendefekten** transplantiert werden, denn die T-Zellen der Empfänger sind bei diesen Erkrankungen immunkompetent. Die Heilungsraten der Transplantationstherapie mit partiell kompatiblen Spendern variieren je nach Immunschwächetyp und Vorbedingungen zwischen 20 und 80%, der Mittelwert beträgt 50%.

Die **neueste Entwicklung** geht dahin, den **Stammzellen** aus dem **Knochenmark** oder **Nabelschnurblut** der Patienten in vitro für das fehlende oder defekte Gen ein normales, mittels Klonierung hergestelltes Gen zu übertragen. Als Vektoren können dazu Retroviren und das adenoassoziierte Virus (ein nicht pathogenes Parvovirus) verwendet werden. Erste präklinische Versuche bei ADA-Mangel ergaben, dass im Blut der Kinder nach dem Gentransfer ADA-haltige T-Zellen erschienen. Die ADA-Aktivität der gesamten T-Zellpopulation stieg unter wiederholten Stammzellübertragungen fortlaufend an und erreichte in einem Fall 2 Jahre nach der letzten Infusion 25% der Norm. Wahrscheinlich haben die transduzierten T-Zellen gegenüber den ADA-negativen einen Überlebensvorteil. Wie lange die Wirkung des Gentransfers anhält bzw. wie oft dieser im Laufe der Zeit wiederholt werden muss, bleibt abzuwarten. Komplikationen traten bei dieser Behandlungsmethode nicht auf.

8.5.3 Erworbenes Immunschwächesyndrom (AIDS)

Definition. AIDS (aquired immunodeficiency syndrome) ist eine erworbene, tödliche Immunschwächekrankheit, die als Spätmanifestation einer Infektion mit dem menschlichen Immunschwächevirus (human immunodeficiency virus = HIV) auftritt.

Epidemiologie.
Vorkommen und Häufigkeit: Die ersten AIDS-Fälle wurden 1981 in den USA bei homosexuellen Männern beobachtet. Zwei Jahre später hat man das HIV-Virus als Krankheitsursache erkannt. Weltweit gab es 2003 ungefähr 40 Millionen HIV-Infizierte, in Europa 600.000, Nordamerika 995.000, Südostasien 6.400.000, Ostasien 1.000.000 und im Sub-Sahara-Afrika 26.600.000.

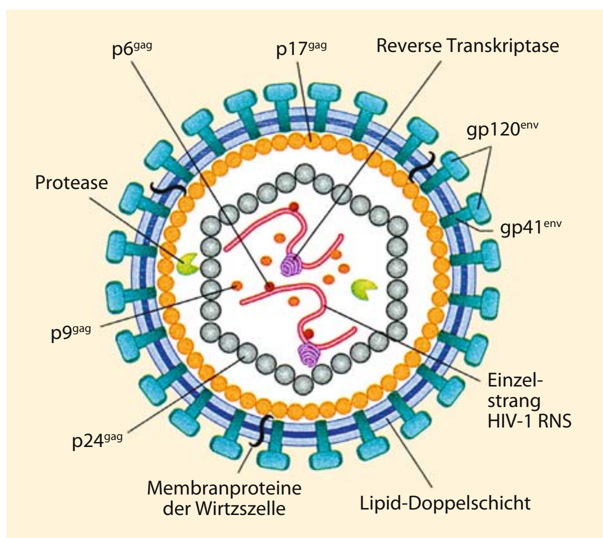
Vom AIDS-Zentrum im Robert-Koch-Institut in Berlin wurden für die Bundesrepublik mit Stand Ende 2004 folgende, auf anonymen Meldungen basierende Zahlenangaben gemacht:
- Gesamtzahl der Infizierten seit Beginn der Epidemie 65.000
- Gesamtzahl der HIV-Todesfälle seit Beginn der Epidemie 22.000
- Gesamtzahl der derzeit HIV-Infizierten 43.000
- Neue HIV-Infektionen pro Jahr 2.000
- Neue AIDS-Erkrankungen pro Jahr 700
- AIDS-Todesfälle pro Jahr 600.

Übertragung: Das HIV wird durch homosexuellen und heterosexuellen Geschlechtsverkehr, durch Blut und Blutprodukte und von infizierten Müttern – pränatal, perinatal oder durch die Muttermilch – auf Kinder übertragen. Infizierte Sexualpartner sind die weitaus häufigste Ansteckungsquelle. Beim Analverkehr ist die Ansteckungsgefahr wegen der fragilen Rektumschleimhaut besonders groß. Zunächst waren die meisten AIDS-Kranken homosexuelle Männer. Inzwischen ist der heterosexuelle Sexualkontakt zum häufigsten Übertragungsmodus der HIV-Infektion geworden, besonders in den Entwicklungsländern. Eine Risikogruppe mit hohem Anteil HIV-Infizierter sind die intravenös spritzenden Drogenabhängigen, weil sie oft unsterile Nadeln und Spritzen benutzen. Das Erkrankungsrisiko des medizinischen Personals nach der Stichverletzung mit einer durch das Blut eines HIV-Infizierten verunreinigten Nadel beträgt nur 0,3%, während die gleiche Exposition im Fall einer Hepatitis B in 30% der Fälle zur Ansteckung führt. Bevor es möglich war, die HIV-Infektion serologisch nachzuweisen, ist das HIV häufig durch kontaminierte Blutkonserven und Produkte aus Blutplasma übertragen worden. So wurden tausende von Blutern mit HIV-haltigen Faktor-VIII-Präparaten infiziert. Zu einer Übertragung der HIV-Infektion von der Mutter auf den Feten bzw. das Kind kommt es mit einer Wahrscheinlichkeit von 30%. Am häufigsten ist die perinatale Ansteckung des Säuglings. Keine Infektionsgefahr besteht durch körperliche Berührung, Speichel (Küssen), Tränen, Schweiß und Urin.

8

Ätiologie. Die beiden Erreger sind HIV-1 und HIV-2. Das 1983 isolierte HIV-1 ist am weitesten verbreitet. Von ihm sind 8 Subtypen bekannt. HIV-2 wurde erst 1986 in Westafrika gefunden, später auch in Europa, Kanada, Nord- und Südamerika. Es handelt sich um ein Retrovirus (◘ Abb. 8.19), dessen RNA-Genom in der infizierten Zelle von einer viruseigenen Transkriptase in eine DNA-Kopie übersetzt wird. Anschließend fügt eine Integrase die als Provirus bezeichnete DNA-Kopie in das Zellgenom ein, wo sie dauerhaft als Matritze für die Synthese viraler RNA dient. Diese wird teils als Genom in neue Viruspartikel verpackt, teils als Messenger-RNA in virusspezifische Proteine translatiert. Die aus RNA und viralen Proteinen zusammengefügten Viren gelangen an die Zellmembran, bilden hier kleine Knospen und werden durch Abschnürung freigesetzt. Das HIV besitzt eine Hülle mit dem Oberflächenprotein gp120 (gp für Genprodukt) und dem transmembranen Protein gp41. In die Virushülle werden bei der Ausstülpung auch Membrankomponenten der Wirtszelle aufgenommen. Unter der Hülle liegt das Strukturprotein p17 der Virusmatrix. Das Kapsid wird vom Protein p24 gebildet. Es umschließt das aus zwei identischen RNA-Kopien bestehende Genom, das mit dem Protein p7 assoziiert ist. Das HIV ist ferner mit verschiedenen Regulatorproteinen ausgestattet, von denen das Transaktivator-Protein Tat die Expression des Virusgenoms stimuliert. Die inneren Strukturproteine und die reverse Transkriptase werden durch eine Virusprotease aus einem Fusionsprotein freigesetzt. Diese späte Phase der Virusreplikation kann durch Proteinaseinhibitoren gehemmt werden, ein therapeutisch nutzbarer Effekt (▶ unten).

Der Zellrezeptor für das HIV ist das Oberflächenmolekül CD4. An ihm setzt das Virus mit seinem Hüllenprotein gp120 an. Nur Zellen, die diesen Rezeptor tragen, werden infiziert. Das sind in erster Linie die CD4-T-Lymphozyten, die im Immunsystem eine Schlüsselstellung einnehmen, aber auch Monozyten, Makrophagen und die antigenpräsentierenden dendritischen Zellen. Einige CD4-negative Zellen (fetale Astrozyten, Hautfibroblasten, Neuroblastomzellen) kann das HIV zwar infizieren, vermehrt sich in ihnen aber nur schwach. Zum Eindringen des HIV in die Zelle ist neben dem CD4-Rezeptor ein als Fusin bezeichneter Co-Faktor erforderlich, der ebenfalls an der Zellmembran exprimiert wird.



◘ **Abb. 8.19.** Aufbau des HIV-1 (aus Lexikon Medizin. Springer, Berlin 2004)

Pathogenese. Die HIV-Infektion führt durch eine progrediente Vernichtung der CD4-T-Lymphozyten zum Zusammenbruch des Immunsystems. Zerstört werden die CD4-Zellen teils durch den eingedrungenen Virus, teils durch Immunreaktionen, denen sie durch Virusantigene an ihrer Oberfläche ausgesetzt sind. An ihrer immunologischen Elimination wirken zytotoxische CD8-T-Lymphozyten, natürliche Killerzellen und Makrophagen mit, letztere indem sie antikörperbesetzte CD4-T-Zellen phagozytieren. Nicht nur die Zahl der CD4-Zellen nimmt ab, sondern auch ihre Funktionstüchtigkeit. Das zeigt sich schon relativ früh an einer Abschwächung der Immunantwort gegen lösliche Antigene.

Die B-Lymphozyten werden vom Virus oder seinen Produkten auf direktem Wege zur polyklonalen Proliferation stimuliert. Dadurch kommt es zu einer Hypergammaglobulinämie und zu Autoantikörpern. Die von den CD4-T-Zellen abhängige spezifische humorale Immunantwort der B-Zellen gegen Proteine und bakterielle Antigene ist jedoch abgeschwächt. Es resultiert also ein kombinierter Immundefekt.

Auf Monozyten und Makrophagen hat das HIV nur einen geringen zytopathologischen Effekt. Es kann sich in diesen Zellen reichlich vermehren. Die zirkulierenden Monozyten sind zunächst kaum infiziert, ihre Anzahl bleibt normal. Eine fortlaufende Vermehrung des HIV findet dagegen in den Makrophagen der Lymphknoten und Gewebe statt. Hauptsächlich etabliert sich das Virus in den Keimzentren der Lymphknoten. Hier wird es von Makrophagen und CD4-Zellen produziert und vom Netzwerk der dendritischen Zellen zurückgehalten, an deren Fortsätzen es sich anlagert. An der Virusreplikation scheinen die dendritischen Zellen wenig beteiligt zu sein. Im Spätstadium der HIV-Infektion werden die dendritischen Zellen vom Virus zerstört. Weil die Lymphknoten dadurch ihre Filterfunktion verlieren, kommt es zu einer massiven Virämie und jetzt auch zu einem verstärkten Virusbefall der zirkulierenden Monozyten.

Primärstadium der HIV-Infektion

Auf dem Blut- oder Lymphweg eingedrungenes HIV gelangt zunächst in die Lymphknoten. Dort vermehrt es sich mit hoher Replikationsrate und tritt dann in großen Mengen in die Blutbahn über. Kinetische Untersuchungen ergaben, dass die Hälfte des im Blut zirkulierenden Virus in 2 Tagen eliminiert und wieder aufgefüllt wird. Die initiale Virämie erreicht nach 6 Wochen ihren Höhepunkt und klingt gegen Ende der 12. Woche ab. Die Über-

windung der Virämie ist das Ergebnis einer humoralen und zellulären immunologischen Abwehrreaktion. Von der 5. Woche an werden neutralisierende Antikörper gegen das HIV gebildet, andere Antikörper vermitteln die Zerstörung virusinfizierter CD4-T-Zellen durch Makrophagen oder natürliche Killerzellen (▶ oben). An den zellulären Immunreaktionen sind CD4-Zellen, CD8-Zellen, natürliche Killerzellen und Makrophagen beteiligt. Obwohl die Virusproduktion nach der Serokonversion stark abnimmt, reicht die Aktivierung des Immunsystems nicht aus, um das HIV aus dem Körper zu eliminieren. Schon während der initialen Virämie fällt die Zahl der CD4-Zellen im Blut deutlich ab. Sie steigt dann noch einmal und liegt zu Beginn der Latenzphase gewöhnlich im unteren Normbereich (>500/mm^3).

Klinik. Das Primärstadium der HIV-Infektion dauert 10–12 Wochen und kann völlig symptomlos verlaufen. In 50–70% der Fälle kommt es 3–6 Wochen nach der Ansteckung durch die immunologische Abwehrreaktion zum akuten HIV-Syndrom mit einem der Mononukleose ähnlichen Krankheitsbild. Es ist durch Lethargie, Fieber, Kopfschmerz, Pharyngitis, Lymphadenopathie, Arthralgien, Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle gekennzeichnet. Häufig tritt auch ein makulopapulöser Hautausschlag auf (◻ Abb. 8.20), während neurologische Manifestationen wie Meningitis, Enzephalitis, Hirnnervenlähmungen (V, VII, VIII) und periphere Neuropathie relativ selten sind. Die meisten klinischen Symptome bilden sich im Laufe von 2–4 Wochen spontan zurück. Eine asymptomatische generalisierte Lymphknotenvergrößerung kann längere Zeit bestehen bleiben und ist nicht als prognostisch ungünstig anzusehen.



◻ **Abb. 8.20.** Exanthem bei akuter HIV-Infektion (aus Lexikon Medizin. Springer, Berlin 2004)

Diagnostik. Der anamnestisch oder klinisch begründete Verdacht auf eine HIV-Infektion kann nur durch serologische Untersuchungen bestätigt oder widerlegt werden.

Standard-Screening-Test: Diese Funktion hat der ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) mit einem Kit, der Antigene von HIV-1 und HIV-2 enthält. Der Test wird 4–8 Wochen, spätestens 3 Monate nach der Primärinfektion positiv und bleibt es während des ganzen Krankheitsverlaufes. Da er eine Sensitivität von 99,5% besitzt, bedeutet ein negatives Testergebnis bei fehlender Exposition während der letzten 3 Monate, dass keine HIV-Infektion vorliegt. Bei Verdacht auf eine kürzlich erfolgte Ansteckung ist der Test innerhalb von 3 Monaten zu wiederholen. Ein positiver oder zweifelhafter ELISA ist gleichfalls wiederholungsbedürftig. Fällt er zweimal nacheinander negativ aus, kann das erste Ergebnis als falsch positiv angesehen werden.

Bestätigungstest Western-Blot: Wegen der geringen Spezifität der ELISA-Reaktivität muss jeder bei der Wiederholung positive oder zweifelhafte ELISA-Befund mit dem Western-Blot auf HIV überprüft werden. Bei diesem Verfahren werden die HIV-Antigene nach elektrophoretischer Auftrennung mit dem Patientenserum zur Reaktion gebracht. Ein positiver Western-Blot sichert die Diagnose HIV-Infektion. Ein negativer Western-Blot schließt bei positivem oder zweifelhaftem ELISA eine HIV-Infektion aus. Jeder zweifelhafte Western-Blot ist zu wiederholen und durch einen direkten HIV-Test zu ergänzen.

Direkter HIV-Nachweis: Die aufwendige Isolierung des HIV aus Plasma oder Blut durch Zellkulturen wird nur zu Forschungszwecken durchgeführt. In der klinischen Diagnostik beschränkt man sich auf den Nachweis der Nukleinsäuren des HIV. Mittels der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) lassen sich provirale DNA und virale RNA erfassen. Neuerdings bevorzugt man die bDNA-Technik, die über eine Hybridisierung mit verzweigter (branched) DNA eine hoch empfindliche Messung der HIV-RNA im Plasma erlaubt. Mit dem Nachweis von HIV-Provirus oder HIV-RNA ist die Diagnose HIV-Infektion bestätigt. Im Latenzstadium der HIV-Infektion kann der Test auf HIV-Nukleinsäuren negativ ausfallen. In der Regel sind dann aber HIV-Antikörper nachzuweisen. Wird ein zweifelhafter Western-Blot bei negativem PCR- oder dDNA-Test im Verlauf nicht positiv, liegt keine HIV-Infektion vor.

Nachweis des p24-Antigens: Das Kapsidprotein p24 des HIV-1 wird von zahlreichen HIV-Patienten reichlich produziert und lässt sich mit einem ELISA im Plasma bestimmen. Sein Nachweis kann zur Frühdiagnose dienen, da es im Plasma vor den ersten Antikörpern erscheint. Später liegt es teils in freier Form, teils im Komplex mit p24-Antikörpern vor, aus dem es sich durch Ansäuerung freisetzen lässt. Ein positiver Befund hat die gleiche diagnostische Bedeutung wie eine positive PCR- oder dDNA-Reaktion auf virale Nukleinsäuren. Wenn man p24-Antigen fin-

det, besteht immer eine HIV-Infektion. Ein negatives Testergebnis schließt eine HIV-Infektion allerdings nicht aus.

Latenzstadium der HIV-Infektion

Dem Primärstadium der HIV-Infektion folgt ein Stadium der klinischen Latenz von durchschnittlich 8- bis 10-jähriger Dauer. In dieser Zeit kommt die HIV-Infektion aber nicht zur Ruhe, sondern schwelt im lymphatischen Gewebe langsam weiter. Während Blutplasma und zirkulierende Monozyten das Virus nur in geringer Menge enthalten, ist es in den Lymphknoten reichlich vorhanden und fährt dort mit der Zerstörung des CD4-T-Zellenpools fort. Indikator dieses Prozesses ist die kontinuierliche Verminderung der $CD4^+$-Zellen im peripheren Blut, die zusammen mit der Dysfunktion infizierter CD4-Zellen zu einer progredienten Schwächung des Immunsystems führt. Das Ende der Latenzzeit ist erreicht, wenn die für eine Immunschwäche typischen opportunistischen Infektionen auftreten. Meistens ist bis dahin die Zahl der CD4-Zellen unter die kritische Grenze von $200/mm^3$ gesunken.

8

Klinik. Die klinische Manifestation der Immunschwäche fällt zeitlich mit einer massiven Virämie zusammen, der eine Zerstörung der Lymphknotenstruktur zugrunde liegt.

Diagnostik. Der serologische Nachweis der HIV-Infektion gelingt im Latenzstadium immer. Um feststellen zu können, wie weit die Erkrankung fortgeschritten ist, müssen zusätzlich die $CD4^+$-Zellen im Blut und die HIV-RNA im Plasma bestimmt werden.

Prognose. Sie hängt nach neueren Beobachtungen weniger von der Zahl der CD4-Zellen im Blut als vom Grad der Virämie ab. Letzterer ist auch für die Therapie maßgebend (▶ unten).

Stadium der manifesten Immunschwäche AIDS

Der zeitliche Abstand zwischen HIV-Infektion und AIDS variiert beträchtlich. Perinatal infizierte Kinder erreichen das AIDS-Stadium schon früh, zu 33% nach 12 Monaten, zu 50% nach 2 Jahren und nur selten erst nach 10 Jahren oder später. Bei Erwachsenen schwankt die Zeitspanne zwischen 5 Jahren (20%) und 20 Jahren (12%). Im Durchschnitt beträgt sie 8–10 Jahre.

Frühphase

AIDS beginnt häufig mit uncharakteristischen Symptomen wie Anorexie, Gewichtsabnahme Unwohlsein, Lethargie und Schwäche. Erste Anzeichen der Immunsuppression sind ein Candida-Befall der Mundschleimhaut, fadenförmige Leukoplakien am Zungenrand durch den Epstein-Barr-Virus, ein Herpes zoster infolge Reaktivierung des Varizellenvirus und ein oraler oder genitaler Herpes simplex. Bei etwa 10% der Patienten sinkt die Thrombozytenzahl unter $150 \times 10^3/mm^3$, wahrscheinlich durch einen Virusbefall der Megakaryozyten. Schwere Thrombozytopenien ($<10 \times 10^3/mm^3$) mit Blutungen sind selten.

Fortgeschrittene und Spätphase

Im Stadium der voll ausgeprägten Immunschwäche ist AIDS durch einen stark reduzierten Allgemeinzustand, Abmagerung, schwere Infektionen, Demenz und eine hohe Inzidenz von Neoplasien gekennzeichnet.

Opportunistische Infektionen: Charakteristisch für AIDS sind Infektionen durch opportunistische, d.h. fakultativ pathogene Erreger, die nur bei geschwächter Immunabwehr Krankheiten hervorrufen. Dazu gehören Protozoen (Pneumocystis carinii, Toxoplasma gondii, Cryptosporidia, Microsporidia, Isospora belli), Pilze (Cryptococcus neoformans, Histoplasma encapsulatum), atypische Mykobakterien und verschiedene Viren (Zytomegalievirus, JC-Virus). Häufigste Infektion und eine verbreitete Todesursache der HIV-Patienten ist die **Pneumocystis-carinii-Pneumonie** (PCP), die mit Fieber, trockenem Husten und atemabhängigem Restrosternalschmerz beginnt. Der Auskultationsbefund ist oft unauffällig. Das Röntgenbild zeigt meistens nur schwache interstitielle Infiltrate. Durch das plötzliche Auftreten zahlreicher Fälle von PCP unter Homosexuellen ist man zuerst auf AIDS aufmerksam geworden.

Die **Toxoplasmose** ist meistens ein **Reaktivierungssyndrom** und präsentiert sich gewöhnlich mit Fieber, Kopfschmerzen und fokalen neurologischen Ausfallerscheinungen. Im MRT des Gehirns sind multiple ringförmige Läsionen zu erkennen.

Cryptosporidien, Microsporidien und Isospora belli sind **Darmparasiten,** die bei AIDS-Patienten **schwere Diarrhöen** verursachen.

Der **Pilz Cryptococcus neoformans** befällt vorwiegend ZNS und Lunge. Selten sind Haut, Gastrointestinaltrakt, Prostata, Gelenke und Myokard betroffen. Das **vorherrschende Krankheitsbild ist eine Meningoenzephalitis.**

Die **Histoplasmose** nimmt gewöhnlich einen **septischen Verlauf** mit Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie, Lungeninfiltraten, Hautausschlägen und positiver Blutkultur.

Disseminiert sind auch die **Infektionen** mit den diversen **atypischen Mykobakterien.** Sie gehen mit Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß, Mykobakteriämie, Leberschwellung, hilärer Adenopathie und interstitiellen Lungeninfiltraten einher.

Zur floriden **Infektion** mit dem **Zytomegalievirus** (CMV) kommt es in der Regel durch Reaktivierung. Schlimmste Komplikation ist eine nekrotisierende Retinitis mit progredientem, schmerzlosen Sehverlust auf beiden Augen. Befallen werden auch der Gastroinestinaltrakt (Ösophagitis, Kolitis, Cholangitis), Lunge (Pneumonie) und Nervensystem (aszendierende Myelitis, Polyneuropathie).

Das **JC-Virus** (ein humanes Papovavirus) ist der Erreger der progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie, einer Spätkomplikation, die bei etwa 4% der AIDS-Kranken vorkommt.

Sonstige Infektionen: Eine erhöhte Anfälligkeit besteht erst recht gegen Erreger, die potenziell auch für immunkompetente Individuen pathogen sind. Dazu zählen unter den **Protozoen** die **Lam-**



Abb. 8.21. Akute pseudomembranöse Kandidose bei HIV-Infektion (aus Braun-Falco et al.: Dermatologie und Venerologie. Springer, Berlin 2005)

blia intestinalis und die **Leishmanien,** unter den Pilzen **Candida** (Abb. 8.21) und Coccidioides immitis, der hauptsächlich im Südwesten der USA vorkommt.

Etwa 5% der HIV-Infizierten erkranken an **aktiver Tuberkulose,** teils durch Erstinfektion, teils durch Reaktivierung. Bei den tuberkulinpositiven AIDS-Patienten beträgt die Rate der endogenen Reinfektionen 8% pro Jahr.

Die **häufigsten bakteriellen Infektionen** präsentieren sich klinisch als **Erkrankungen** der **Atemwege** und des **Gastrointestinaltraktes** sowie als **Sepsis.**

Als Erreger von Sinusitiden und Pneumonien treten vor allem bekapselte Bakterien wie Pneumokokken und Haemophilus influenzae auf.

Salmonellen, Shigellen und Camphylobakter rufen schwere Darminfektionen hervor.

Eine Lues kann die HIV-Übertragung durch Ulzera im Genitalbereich begünstigen. Sie führt bei AIDS vermehrt zu neurologischen Manifestationen und einer nekrotisierenden Vaskulitis.

Neben den Infektionen an Herpes simplex (Abb. 8.22) und Zytomegalie leiden HIV-Kranke häufig an **Virushepatitis.** Eine Hepatitis B-Infektion wurde in 95% der Fälle nachgewiesen. Auch die Hepatitiden C und D kommen oft vor.

AIDS-Demenz: Von dieser **Spätkomplikation** der HIV-Infektion werden 2/3 der Patienten betroffen. Sie beruht auf subkortikalen histopathologischen Läsionen, die wahrscheinlich vom HIV selbst induziert werden, während die neurologischen Manifestationen im Primärstadium überwiegend durch Immunmechanismen zustande kommen. Mehrkernige Riesenzellen, Makrophagen und Mikrogliazellen beherbergen das HIV im Gehirn und können das Gewebe durch Zytokine schädigen. Bei den Patienten lassen Gedächtnis, Konzentrationsfähigkeit und Intelligenz immer mehr nach. Später treten auch motorische Ausfallerscheinungen und Verhaltensstörungen hinzu.



Abb. 8.22. Disseminierter Herpes simplex ulcerans et persistens bei HIV-Infektion mit fortgeschrittenem Immundefekt (aus Braun-Falco et al.: Dermatologie und Venerologie. Springer, Berlin 2005)

Kaposi-Sarkom: Es ist das **häufigste AIDS-assoziierte Neoplasma,** entsteht multizentrisch und befällt **Haut** (Abb. 8.23), **Schleimhäute** und **innere Organe.** An der Haut präsentiert es sich mit kleinen vaskulären Knötchen, die im Verlauf zu lividroten, erhabenen Infiltraten konfluieren. Weitere Sarkomherde treten vor allem in den Lymphknoten, in der Mundschleimhaut, im Gastrointestinaltrakt, in den Gallengängen und in der Lunge auf, seltener in anderen Organen. **Histologisch** stellt das Kaposi-Sarkom eine **Wucherung aus Spindelzellen** und **Endothelzellen** dar, die mit kapillären Hohlräumen und Blutungsherden durchsetzt ist. Es kommt hauptsächlich bei homosexueller, aber auch bei heterosexueller HIV-Infektion vor, dagegen kaum in den übrigen Risikogruppen. Erstmals beschrieben wurde das Kaposi-Sarkom schon im vorigen Jahrhundert. Bis zur AIDS-Epidemie hat man es aber nur selten beobachtet, meistens bei älteren Männern, in neuerer Zeit auch bei Empfängern allogener Nierentransplantate. Kürzlich konnten in den Sarkomzellen DNA-Fragmente eines Herpesvirus nachgewiesen werden (HHV8), das man deshalb als Kaposi-Sarkom-assoziiertes Herpes-Virus (KSHV) benannt hat. Gegen das Genprodukt dieses Virus werden von den AIDS-Kranken schon vor dem Auftreten des Kaposi-Sarkoms Antikörper gebildet. Wahrscheinlich ist mit diesem



Abb. 8.23. Kaposi-Sarkom im Gesicht bei einem HIV-Infizierten (aus Braun-Falco et al.: Dermatologie und Veneralogie. Springer, Berlin 2005)

Virus der Erreger des Kaposi-Sarkoms erkannt. Da das HHV8 überwiegend auf sexuellem Weg übertragen wird, würde verständlich, warum am Kaposi-Sarkom selektiv jene AIDS-Patienten erkranken, die sich beim Sexualkontakt mit dem HIV infiziert haben. In allen diesen Fällen wäre eine Doppelinfektion anzunehmen. Das KSHV ist offenbar ziemlich weit verbreitet, bleibt aber ähnlich dem Epstein-Barr-Virus inaktiv, so lange die Immunabwehr normal funktioniert.

Lymphome: Etwa 3% aller AIDS-Patienten erkranken an **Non-Hodgkin-Lymphomen** höheren Malignitätsgrades, die meisten von ihnen erst bei weniger als 100 CD4-Zellen/mm^3 Blut. Die Verteilung ist wie folgt: Immunoblastische Lymphome 60%, Lymphome vom Burkitt-Typ 20%, primäre Lymphome des ZNS vom groß- oder kleinzelligen Typ 20% (▶ Kap. 7.5). Zum Zeitpunkt der Entdeckung haben die Lymphome gewöhnlich schon das Stadium III oder IV erreicht. Über 90% sind vom B-Zelltyp. Die Entstehung von **B-Zell-Lymphomen** ist bei AIDS aus zwei Gründen begünstigt. Zum einen werden die B-Zellen durch das HIV und andere Erreger zu einer polyklonalen Proliferation stimuliert, die neoplastisch entgleisen kann. Zum anderen fehlen die CD4-Lymphozyten, denen die immunologische Elimination von Tumorzellen obliegt. Das Epstein-Barr-Virus scheint ätiologisch von untergeordneter Bedeutung zu sein, da nur 50% der Burkitt-Lymphome EBV-positiv sind. In abdominalen Lymphomen hat man neuerdings auch DNA-Sequenzen des Kaposi-Sarkom-assoziierten Herpesvirus gefunden. Für einen Teil der B-Zell-Lymphome dürfte also das KSHV verantwortlich sein, vielleicht im Zusammenwirken mit dem EBV, dessen Genom die Tumorzellen ebenfalls enthielten.

Diagnostik. Leitsymptome für die Diagnose AIDS sind die angeführten **klinischen Spätmanifestationen** der HIV-Infektion, die vor der Einführung serologischer HIV-Tests die alleinigen Kriterien für die Erfassung der Krankheit waren. Besonderes diagnostisches Gewicht erhalten diese Symptome, wenn sie bei Homosexuellen, Prostituierten, Sextouristen und Drogenabhängigen, also in den Risikogruppen für eine HIV-Infektion auftreten. HIV-Übertragungen durch Bluttransfusionen und Plasmapräparate kommen praktisch nicht mehr vor. Mit den zur Verfügung stehenden **serologischen** und **virologischen Nachweismethoden** (s. oben) lässt sich das Vorliegen einer HIV-Infektion in jedem AIDS-Fall sichern. Die **Bestimmung der HIV-RNA** im Plasma informiert über die Viruslast, die Zahl der CD4-Zellen über den Grad der Immunsuppression.

Für das therapeutische Vorgehen ist es sehr wichtig, die **Auslöser** der verschiedenen **Organkomplikationen** abzuklären. Bei **Infektionen** von Nebenhöhlen, Lunge oder Gastrointestinaltrakt und allen septischen Erkrankungen muss **mikrobiologisch** der **Erreger** ermittelt werden. Im Fall einer ZNS-Beteiligung ist neben diversen opportunistischen Infektionen ein primäres ZNS-Lymphom in Betracht zu ziehen. Alle auf ein Malignom verdächtigen Läsionen bedürfen einer histologischen Untersuchung.

> **Bei Komplikationen sind die krankheitsbedingten von den therapieinduzierten abzugrenzen, die viele Organe betreffen können.**

Behandlung der erworbenen Immunschwäche

Antiretrovirale Therapie

Indikationen für den Therapiebeginn: Jeder Patient mit frisch diagnostizierter HIV-Infektion muss eingehend über seine Krankheit aufgeklärt werden, über das Ansteckungsrisiko, das von ihm ausgeht und über die Notwendigkeit einer lang dauernden Behandlung und deren Komplikationen. Das geschieht am besten in einem spezialisierten Behandlungszentrum. Mit einer medikamentösen Therapie muss nicht in jedem Fall sofort begonnen werden, sondern erst, wenn die in Tab. 8.5 aufgeführten Kriterien gegeben sind.

Angriffspunkte der antiretroviralen Therapie

Eine kurative Behandlung der HIV-Infektion gibt es bislang nicht. Mit der gegenwärtigen **HAART** (highly active anti-retroviral therapy) gelingt es jedoch, die Virusvermehrung zu hemmen und den Ablauf der Erkrankung zu verzögern. Zur Verfügung stehen **3 Substanzklassen** (Tab. 8.6):
- diverse Blocker der reversen Transkriptase
- Inhibitoren der Protease des HIV
- Eintritt-Inhibitoren.

Die **Transkriptase-Blocker** verhindern die Infektion gesunder Zellen, sind aber gegen infizierte Zellen, in denen die Transkription bereits abgelaufen ist, unwirksam. Dagegen üben **Protease-Inhibitoren** ihre Wirkung in den infizierten Zellen aus. Sie hemmen die translationale Prozessierung der Virusproteine und damit die Bildung neuer Viruspartikel. Die **Eintritt-Inhibitoren** (entry inhibitors), eine neue Klasse antiretroviraler Substanzen, interferieren mit der Bindung des HIV an seinen Rezeptor oder

Tabelle 8.5. Indikationen für den Beginn der antiretroviralen Therapie

I	Akutes Infektionssyndrom	
II	Chronische Infektion	symptomatische Erkrankung asymptomatische Erkrankung – Zahl der CD4+-T-Zellen <350/mm^3 oder absinkend – HIV-RNA >50.000 Kopien/ml oder ansteigend
III	Postexpositionsprophylaxe	

Tabelle 8.6. Substanzen der antiretrovirale Therapie (HAART)

Inhibitoren der reversen Transkriptase	Nukleosid-Analoga	– Zidovudin (AZT) – Didanosin (ddI) – Stavudin (d4T) – Zalcitabin (ddC) – Lamivudin (3TC) – Emtricitabin (FTC) – Abacovir (Ziagen) – Tenofovir (Nukleotid-Analogon)
	Nichtnukleoside	– Nevirapin – Delaviridin – Efavirenz
Protease-Inhibitoren	– Saquinavir – Ritonavir – Indinavir – Nelfinavir – Amprenavir – Fosamprenavir – Lopinavir – Atazanavir	
Eintritt-Inhibitoren	Enfuvirtide (Peptid aus 36 Aminosäuren)	

Co-Rezeptor. Damit hemmen sie die Fusion der Virushülle mit der Zellmembran.

Ein generelles Problem bei der Therapie der HIV-Therapie ist die hohe **Mutationsrate des Virus** und die damit verbundene **Resistenzentwicklung.**

Behandlungsstrategie

Das **initiale Regime** ist meistens das effektivste, da das Virus noch keine Resistenz entwickelt hat. Man wählt meistens zwischen 2 Dreierkombinationen:

- **Regime I:** 2 Nukleosid-Analoga (eines davon Lamivudin) und 1 Nichtnukleosid.
- **Regime II:** 2 Nukleosidanaloga und 1 Proteaseinhibitor.

Nach 1–2 Monaten sollten folgende Ergebnisse erreicht sein:

- Reduktion der HIV-RNA um eine Zehnerpotenz, möglichst auf <50 Kopien pro Milliliter.
- Anstieg der CD4+-T-Zellen um 100–150/mm^3.

Wird dieses Ziel verfehlt, sollte die Dreierkombination geändert werden, unter Einschluss von wenigstens 2 neuen Substanzen.

Nebenwirkungen der antiretroviralen Therapie (HAART)

Mit der Lebensverlängerung, die durch die neue Therapie erreicht wurde, gewinnen die Nebenwirkungen der Medikamente an Bedeutung.

Metabolische Nebenwirkungen:

- **Lipodystrophie:** Verlust des Unterhautfettgewebes im Bereich von Wangen und Schläfen, der die Patienten abgemagert und krank aussehen lässt. Reduktion des Fettgewebes auch an den Unterschenkeln und am Gesäß. Die Lipatrophie im Gesicht stört die Patienten sehr (Abb. 8.24).
- **Insulinresistenz, gestörte Glukosetoleranz, Diabetes mellitus:** Die Insulinsensitivität nimmt um 25% ab. Bis zu 10% der Patienten werden Typ-2-Diabetiker. Die Serumtriglyzeride steigen deutlich. Eine erhöhte Infarktinzidenz ist nicht beobachtet worden.

Therapie der sekundären Infektionen

Im AIDS-Stadium hängt die Lebenserwartung der Patienten weitgehend von einer optimalen Prophylaxe und Therapie der infektiösen Komplikationen ab. Die dazu geeigneten Antibiotika für die wichtigsten Krankheitserreger sind in Tab. 8.7 zusammengestellt.

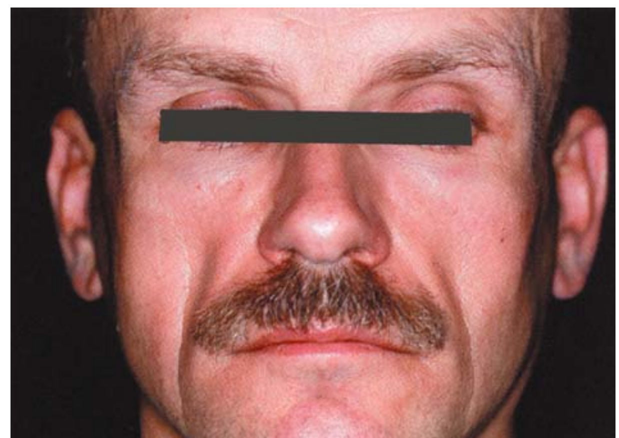


Abb. 8.24. Lipatrophie im Gesicht eines therapierten HIV-Patienten (aus Braun-Falco et al.: Dermatologie und Venerologie. Springer, Berlin 2005)

Tabelle 8.7. Antibiotika gegen sekundäre Infektionen bei AIDS

Erreger	Antibiotika	
	Prophylaxe	Therapie
Pneumocystis carinii	– **Primärprophylaxe:** Trimethoprin/Sulfamethoxazol (TMP/SMX) oder Pentamidin (Aerosol) bei CD4-Zellen <200 mm^3. – **Sekundärprophylaxe:** Gleiche Mittel nach erster PC-Pneumonie, unabhängig von der Zahl der CD4-Zellen.	TMX/SMX oder TMP/Dapson, initial mit Prednison kombiniert. Alternativ Pentamidin (i.v.) oder Atovaquon.
Toxoplasma gondii	TMP/SMX	Pyrimethamin/Sulfadiazin oder Pyrimethamin/Clindamycin. Alternativ Atovaquon.
Isospora belli		TMP/SMX
Cryptosporidia und Microsporidia		Symptomatisch, da keine kausalen Mittel bekannt.
Lamblia intestinalis		Metronidazol
Atypische Mykobakterien (M.-avium-Komplex)	Rifabutin bei CD4-Zellen <100/mm^3	4-fach-Kombination aus Ethambutol, Clofazimin, Ciprofloxacin und Clarithromycin
Mycobacterium tuberculosis	Bei tuberklinpositiven und bei anergischen tuberkulosegefährdeten HIV-Patienten Isoniazid für 1 Jahr.	3-fach-Kombination aus Isoniazid, Rifampicin und Pyrazinamid
Campylobacter		Erythromycin oder Clarithromycin
Candida		**lokal:** Nystatin oder Clotrimazol **systemisch:** Ketokonazol, Fluconazol, in schweren Fällen mit Amphotericin B parenteral
Crytococcus neoformans		Therapie der Meningitis mit Amphotericin B parenteral
Histoplasma encapsulatum		Amphotericin B (i.v.) und Itraconazol (p.o.)
Zytomegalievirus (CMV)		Ganciclovir oder Foscarnet (beides i.v.)
Herpes-simplex-Virus (HSV)		Acyclovir (p.o. oder i.v.)
Varizellen-Zoster-Virus		Acyclovir alternativ Foscarnet

Therapie der Neoplasien

Kaposi-Sarkom

Einzelne oder wenige Herde: Lokale Bestrahlung, Vinblastin intraläsional, Kryotherapie.

Ausgedehnte nicht lebensbedrohliche Herde: Monotherapie mit Etoposid, Vinblastin oder Bleomycin.

Lebensbedrohliche Läsionen: Niedrig dosierte kombinierte Chemotherapie (Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin), Bestrahlung.

Non-Hodgkin-Lymphome

Die Standardchemotherapie (► Kap. 7.5) hat man bei fortgeschrittener HIV-Infektion wegen niedriger Ansprechraten (20–30%) und großer Häufigkeit letaler opportunistischer Infektionen weitgehend verlassen. Sie kommt nur für Patienten mit höheren CD4-Zellzahlen in Betracht (Ansprechrate 72%). Bei manifester Immunschwäche werden modifizierte chemotherapeutische Programme in reduzierter Dosierung erprobt. Die ZNS-Lymphome sind therapierefraktär.

Prognose

Vom Zeitpunkt der Ansteckung gerechnet haben erwachsene HIV-Infizierte noch eine durchschnittliche Lebenserwartung von 12 Jahren. Davon entfallen 3 Monate auf das Stadium der Primärinfektion, knapp 10 Jahre auf das Latenzstadium und 2 Jahre auf das AIDS-Stadium. Am stärksten weicht das Latenzstadium vom Mittelwert ab. Es variiert zwischen 5 und 20 Jahren. Im Einzelfall ist die Prognose schwierig zu stellen, weil der Ansteckungszeitpunkt nicht genau bekannt ist. Mit den neuen Dreierkombinationen der antiretroviralen Therapie müssen weitere prognostische Erhebungen abgewartet werden.

9 Krankheiten des Bewegungsapparates

9.1 Entzündliche Erkrankungen der Gelenke und der periartikulären Gewebe

Krankheiten des Bewegungsapparates

Rheumatoide Arthritis (RA)

Varianten
- Still-Syndrom
- Felty-Syndrom

Ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew)

Sekundäre Spondylarthritiden
- Arthritis psoriatica
- Arthritis bei entzündlichen Darmerkrankungen
- Reaktive Arthritis (Reiter-Sndrom)

Rheumatisches Fieber

Infektiöse Arthritiden
- Lyme-Arthritis
- Gonokokken-Arthritis
- Nichtgonorrhoische septische Arthritiden
- Chronische bakterielle Monoarthritiden
  - Tuberkulöse Arthritis
  - Mykotische Arthritis
- Virale Arthritiden
  - Hepatitis B
  - Röteln und Rubella-Vakzine
  - Ringelröteln (Erythema infectiosum)

9

9.1.1 Rheumatoide Arthritis (RA)

Definition. Chronische, überwiegend destruierend verlaufende Polyarthritis unklarer Ursache mit Autoimmunphänomenen, die häufig von extraartikulären Manifestationen begleitet ist.

Vorkommen und Häufigkeit. Die RA ist weltweit verbreitet mit Prävalenzraten von 0,3–2,1%. Annähernd 80% der Patienten erkranken zwischen dem 35. und 50. Lebensjahr, Frauen ungefähr dreimal häufiger als Männer.

Ätiologie.

Genetische Disposition: Monozygote Zwillinge erkranken zu 15–20% konkordant. Sie haben ein viermal größeres Erkrankungsrisiko als dizygote. Bei 10% der Patienten mit RA ist ein Verwandter 1. Grades ebenfalls betroffen. Disponierende Gene wurden im Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC) gefunden. So besitzen in der weißen Bevölkerung zwei Drittel der RA-Patienten das Gen DRB1*0401 (Dw4) oder DRB1*0404 (Dw14), während beide Gene in der Gesamtpopulation bei weniger als 20% vorkommen. In Japan dominiert bei der RA das Gen DRB1*0405 (Dw15). Die Assoziation mit den MHC-Genen weist auf eine Disposition zu bestimmten Immunreaktionen hin.

Infektionen: Als Krankheitserreger wurden Mykoplasmen, Epstein-Barr-Virus, Zytomegalievirus, Parvo-Virus, Rubella-Virus und gramnegative Bakterien in Erwägung gezogen. Eine kausale Rolle konnte ihnen aber nicht nachgewiesen werden.

Autoimmunität: Die rheumatoide Arthritis entsteht durch eine chronische zelluläre und humorale Immunreaktion, die von den Gelenken auf den ganzen Organismus übergreifen kann. Da induzierende exogene Antigene nicht gefunden wurden, ist an einen autoimmunologischen Entzündungsprozess zu denken. Ein autoimmunologisches Phänomen sind die bei 80–85% der Patienten im Serum nachweisbaren **Rheumafaktoren**. Sie reagieren mit verschiedenen Epitopen der Fc-Region des IgG-Moleküls und können allen Immunglobulinklassen angehören. Im **Serum** werden hauptsächlich die **makromolekularen Rheumafaktoren vom Typ IgM** erfasst.

Allerdings sind die Rheumafaktoren für die RA nicht spezifisch.

Man findet die Rheumafaktoren auch bei den Kollagenosen, bei zahlreichen Infektionskrankheiten und in schwacher Konzentration selbst bei vielen gesunden Personen. Stimuliert wird die Rheumafaktorproduktion zum einen durch Immunkomplexe aus IgG und Antigenen, zum anderen durch polyklonale Aktivierung der B-Lymphozyten. Nach ihrer Bindung an zirkulierende oder membranständige Immunkomplexe, die IgG enthalten, fixieren und aktivieren Rheumafaktoren das Komplementsystem, dessen Komponenten unspezifische Entzündungsreaktionen hervorrufen. Es ist anzunehmen, dass sie auf diese Weise zur rheumatischen Gelenkschädigung und zur Entstehung systemischer vaskulitischer Läsionen beitragen. Daneben könnten RF-spezifische B-Zellen durch Phagozytose von Immunkomplexen zu antigenpräsentierenden Zellen werden. Mit ihrem Angriffspunkt am IgG von Immunkomplexen wirken die Rheumafaktoren hauptsächlich als Verstärker und nicht als Initiatoren von Immunreaktionen. Als solche kommen bei der RA in erster Linie Autoantikörper und autoreaktive T-Zellen in Frage, die unmittelbar mit dem Gelenksubstrat reagieren. Das sind die in der Synovialis der befallenen Gelenke nachgewiesenen Antikörper und T-Helferzellen gegen Kollagene des Knorpels und gegen die Membran der Chondrozyten. In vielen Fällen enthält das Patientenserum weitere, möglicherweise pathogene Autoantikörper, darunter antinukleäre Faktoren (ANA), Antikörper gegen keratinisiertes Epithel (AKA) und gegen Endothelzellen (AECA).

Pathogenese. Zu Beginn des arthritischen Prozesses wird die Gelenkinnenhaut (Synovialis) von aktivierten T-Helferzellen, Makrophagen, B-Lymphozyten und Plasmazellen infiltriert. Sie enthält auch dendritische Zellen, denen die Funktion der Antigenpräsentation obliegt. Die Makrophagen zeigen die zelluläre, B-Lymphozyten und Plasmazellen die humorale Immunreaktion gegen das unbekannte Antigen an. Beide Reaktionen gehen mit der Freisetzung diverser Mediatoren einher. Helferzellen vom **Typ TH1** sezernieren die proinflammatorischen Zytokine IL-2,

INF-γ und **aktivieren** die **Makrophagen** zur Proliferation und zur **Freisetzung** der pleiotropen **Zytokine IL-1** und **TNF-α**, von denen die stärkste entzündungsfördernde Wirkung ausgeht. Sie aktivieren die synovialen Fibroblasten und Endothelzellen und führen durch Chemotaxie Neutrophile heran, die in die Gelenkflüssigkeit übertreten und dort ihre entzündungsfördernden (Prostaglandine, Leukotriene) und destruktiven Inhaltsstoffe (Kollagenase, Sauerstoffradikale) absondern.

Der **TNF-α** scheint bei der **Entzündungsreaktion** eine **Schlüsselrolle** zu spielen, denn bei Behandlungsversuchen mit Antikörpern gegen TNF-α ließen sich markante antiphlogistische Effekte erzielen. Für die **Induktion** der **Antikörperbildung** in der Synovialis sind **Helferzellen** vom **Typ TH2** zuständig. Die von ihnen sezernierten Zytokine IL-4, IL-5, IL-10 und TGF-β stimulieren die B-Lymphozyten zur Differenzierung in Plasmazellen. Zugleich wirken sie als **Inhibitoren der Entzündung**, indem sie die Sekretion von IL-2 und INF-γ und damit die Aktivierung der Makrophagen supprimieren. In den erkrankten Gelenken sind pro- und antiinflammatorische Zytokine nachzuweisen. Der Aktivitätsgrad der Entzündung dürfte davon abhängen, wie stark erstere überwiegen. Die **Allgemeinsymptome der RA** wie Krankheitsgefühl, Schwäche und Fieberschübe werden durch die **Zytokine IL-1 und TNF-α** hervorgerufen, die **extraartikulären Manifestationen** wahrscheinlich durch **Immunkomplexe** und **Rheumafaktoren**, die **aus den Gelenken** in den Kreislauf gelangen und über eine Komplementaktivierung zu vaskulitischen Läsionen führen.

Pathologie. Der **rheumatische Entzündungsprozess** befällt nicht nur die **Synovialis** der Gelenke (Artikulosynovitis), sondern auch die der **Sehnenscheiden** (Tenosynovitis) und der **Bursen** (Bursitis):

Der rheumatische Entzündungsprozess verläuft wie folgt:

1. Er beginnt mit einer **proliferativen Phase,** die durch eine granulomatöse Synovitis mit entzündlichen Begleitergüssen gekennzeichnet ist.
2. Danach folgt die **destruktive Phase,** in der das wuchernde Granulationsgewebe als Pannus über den Knorpel wächst und ihn und die subchondralen Knochenzonen zerstört.
3. Die unter Druck stehende **Gelenkkapsel** kann sich hernienartig in die **Umgebung vorwölben** und **perforieren.** Es kommt zu **Distorsionen, Subluxationen,** zur **Verschmälerung und Verödung des Gelenkspaltes** bis hin zur kompletten **Versteifung** durch knöcherne **Ankylosen.**
4. Die entzündlichen und destruktiven Veränderungen führen durch **Fehlstellungen** und **Gelenkflächeninkongruenz** zusätzlich zu **degenerativen Läsionen.**
5. Als **Endzustand** resultiert die ausgebrannte Phase mit abgeklungener Synovitis, in der die **postarthritischen degenerativen Schäden** ähnlich wie primäre Arthrosen fortschreiten.

Unter den **extraartikulären Manifestationen** dominieren die bevorzugt an druckbelasteten Stellen auftretenden **subkutanen Rheumaknötchen.** Es handelt sich um fibrinoide Nekroseherde vaskulitischer Genese mit einer Umrandung aus palisadenförmig angeordneten mononukleären Zellen. Von analogen **immunvaskulitischen Läsionen** sind am häufigsten **Lunge, Herz, Nervensystem** und **Augen** betroffen. In schweren Fällen kann sich eine **sekundäre Amyloidose mit Nierenschädigung** entwickeln.

Klinik.

Allgemeinsymptome

Im Frühstadium häufig Mattigkeit, depressive Verstimmung, Muskelschwäche, Appetitmangel und Gewichtsverlust, auch subfebrile Temperaturen, aber nur selten höheres Fieber.

Gelenkmanifestationen

Meistens beginnen sie **schleichend** mit **symmetrischem Befall** der **kleinen Gelenke** (Abb. 9.1). Häufiges **Frühsymptom** ist eine mehr als halbstündige **Morgensteifigkeit der Hände.** Es folgen schmerzhafte spindelförmige Auftreibungen der Fingermittelgelenke. Oft sind die Handgelenke und die Grundgelenke der Finger und Zehen frühzeitig mitbetroffen. **Später** kann der Entzündungsprozess auf **Ellbogen**- und **Schultergelenke** sowie auf **Fuß**- und **Kniegelenke** übergreifen. Manchmal werden auch Kiefer-, Kehlkopf- und Sternoklavikulargelenke erfasst. Die Hüftgelenke erkranken selten, am Achsenskelett nur die Zwischengelenke der oberen Halswirbelsäule.

> **Abweichend vom gewöhnlichen klinischen Einstand kann die RA auch akut mit starken Schmerzen und Gelenkschwellungen ausbrechen oder sich zunächst als asymmetrische Oligoarthritis etablieren.**

Hin und wieder geht den Gelenkerscheinungen eine Tenosynovitis oder eine Bursitis voraus. Das Tempo der meist schubweisen Progredienz variiert sehr und lässt sich im Einzelfall nicht vorhersagen.

Über den **entzündeten Gelenken** ist die **Haut erwärmt,** aber nicht gerötet. Die schmerzhaften Gelenkschwellungen kommen durch Proliferation der Synovialis, Kapselverdickung und Ergussbildung zustande. Sie bewirken eine Funktionseinschränkung, die durch das Hinzutreten destruktiver und degenerativer Veränderungen an Gelenkflächen, Kapseln und Sehnen fortlaufend zunimmt. Schließlich resultieren Versteifungen, Fehlstellungen und Deformierungen der Gelenke mit Verkrüppelung und sekundärer Knochen- und Muskelatrophie. **Charakteristische Deformitäten** an den **Händen** sind die **ulnare Deviation der Finger, die Schwanenhalsdeformität** (Beugefehlstellung im Fingergrund- und -endgelenk, Überstreckung des Fingermittelgelenkes), die **90°/90° Deformität des Daumens** (Beugestellung im Grundgelenk, Überstreckung im Endgelenk) und die **Knopflochdeformität der Finger** (Überstreckung im Grundgelenk, und im Endgelenk, Beugung im Mittelgelenk). Am **Fuß** verursachen destruktive Veränderungen des oberen Sprunggelenkes eine **Varus- oder Valgusfehlstellung,** an den **Zehengrundgelenken** einen **Hallux valgus, Hammerzehen** sowie eine fibulare oder tibiale Dislokation der vier kleinen Zehen. Destruktionen der Kniegelenke führen zur Varus- oder Valgusfehlstellung oder zur Beuge-



Abb. 9.1a-d. Rheumatoide Arthritis. **a** Frühe Arthritis der proximalen Interphalangealgelenke III und IV ohne Deformität. **b** Spätes Stadium mit typischer Ulnardeviation, Atrophie der interossealen Muskulatur und mehreren Rheumaknoten über den Metakarpophalangealgelenken. **c** Ausgeprägte Tenosynovitis der Handextensoren. **d** Fehlstellungen beider Hände nach langjährigem Verlauf mit Destruktion und rheumatischer Vaskulitis, die zur Ulzeration über dem Metakarpophalangealgelenk II rechts geführt hat (aus Seidel et al. Internist 6/2004)

kontraktur mit reaktiver Beugekontraktur des nicht lädierten Hüftgelenkes. In der **Kniekehle** entwickeln sich manchmal große, mit Fibrin und Flüssigkeit gefüllte **Zysten** (Bakerzysten), die mit der Gelenkhöhle kommunizieren und die Beugung behindern. Sie können bis zur Wade vordringen und dort in die Weichteile perforieren (Abb. 9.2).

Extraartikuläre Manifestationen

Als vaskulitische Läsionen sind sie meistens mit einem hochtitrigen Rheumafaktor assoziiert.

Haut: Sie ist über den arthritischen Gelenken zunächst teigig geschwollen, später oft atrophisch und pigmentiert. Nach längerem Verlauf kommt es in etwa 20% der Fälle zu erbs- bis mandarinengroßen, derben, schmerzlosen **Rheumaknoten,** vorwiegend an der Streckseite der Ellbogengelenke, über den Achillessehnen oder an den Händen. Bei periostaler Lokalisation sind die Knoten fixiert, bei subkutaner verschieblich. Seltene Komplikationen sind Hautulzerationen und ischämische Nekrosen an den Fingerspitzen (Abb. 9.3a).

Lunge: Pleuropulmonale Manifestationen sind häufig, werden aber nur selten symptomatisch. Zu ihnen gehören Pleuritiden, Segmentpneumonien, Knotenbildungen im Parenchym und interstitielle Fibrosierungen.

Herz: Die kardiale Beteiligung bleibt klinisch meistens latent. Bei der Autopsie findet man abgeheilte oder aktive Entzündungen

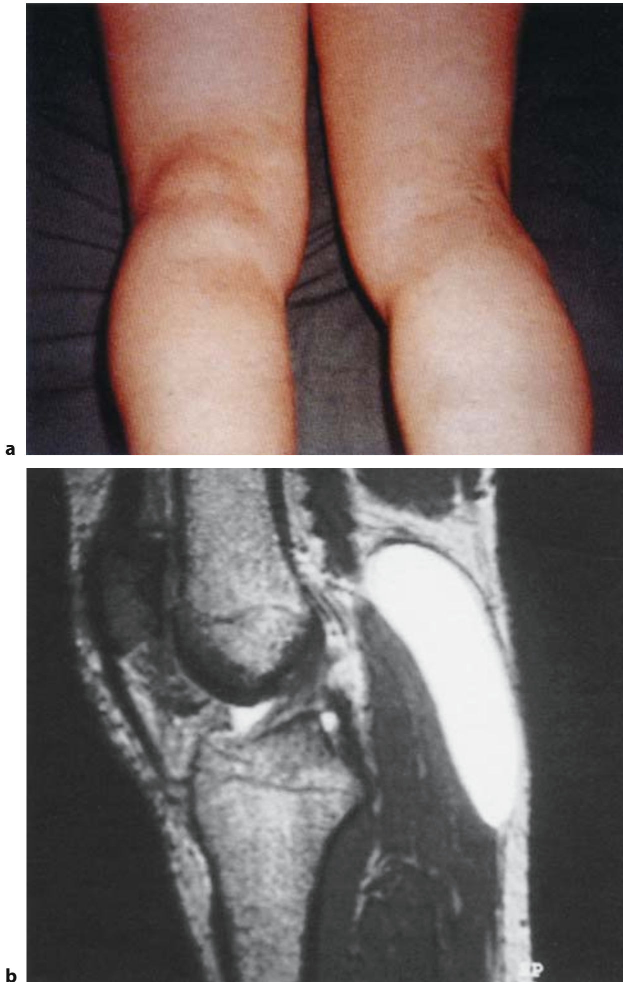


Abb. 9.2a, b. Bakerzyste. **a** Schwellung in der linken Kniekehle, **b** MRT einer typischen Bakerzyste (aus Zeidler et al.: Interdisziplinäre klinische Rheumatologie. Springer, Berlin 2001)

des Peri-, Myo- oder Endokards und rheumatische Granulome. Auch die Aorta und die Koronarien kann eine rheumatische Entzündung befallen.

Augen: Okuläre Komplikationen in Form einer flüchtigen **Episkleritis** oder einer tiefer gehenden **Skleritis** kommen in weniger als 1% der Fälle vor (Abb. 9.3b). Häufiger sind Hornhautläsionen durch ein begleitendes **Sjögren-Syndrom** mit **Keratokonjunktivitis sicca** (▶ Kap. 8.4.4).

Nervensystem: Vaskulitische Läsionen können zu einer distalen sensorischen Neuropathie und zur Mononeuritis multiplex mit sensorischen und motorischen Ausfallerscheinungen führen. Nicht selten kommt es in der Nachbarschaft erkrankter Gelenke durch Druck oder Einschnürung zur **Schädigung peripherer Nerven,** vor allem des **N. medianus** (Karpaltunnelsyndrom) und des **N. tibialis anterior.** Zentrale Kompressionssyndrome drohen bei einer Subluxation C1–C2 und durch Rheumaknoten, die von der Dura mater ausgehen.

Laborbefunde

Rheumafaktor: Der Rheumafaktortest, der im Serum den **makromolekularen Typ (RF-IgM)** erfasst, fällt bei etwa 80% der Patienten positiv aus, häufig aber erst einige Monate nach Krankheitsbeginn. Gebräuchlich sind:

- **Latex-Test** (Agglutination mit humanem IgG beschichtetem Latexpartikel durch den RF). Positive Reaktion: ≥1:20,
- **Waaler-Rose-Test.** Positive Reaktion: ≥1:64.

Die Rheumafaktoren der anderen Isotypen (IgG, IgA, IgE), die nicht agglutinieren und nur mit Spezialmethoden (RIA, ELISA) zu bestimmen sind, haben noch keinen Eingang in die Routinediagnostik gefunden.

Antinukleäre Faktoren: Der ANA-Test ist in 50% der Fälle positiv. Im Gegensatz zum SLE kommen jedoch keine Autoantikörper gegen native DNA (dsDNA) und denaturierte DNA (ssDNA) vor.

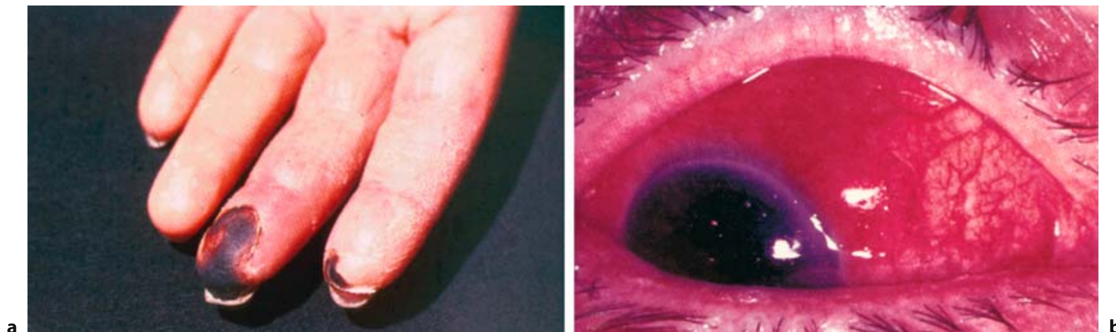


Abb. 9.3a, b. Extraartikuläre Manifestationen der RA. **a** Nekrosen an den Fingerkuppen durch vaskulitischen Verschluss einer Fingerarterie. **b** Episkleritis bei RA (aus Seidel et al. Internist 6/2004)

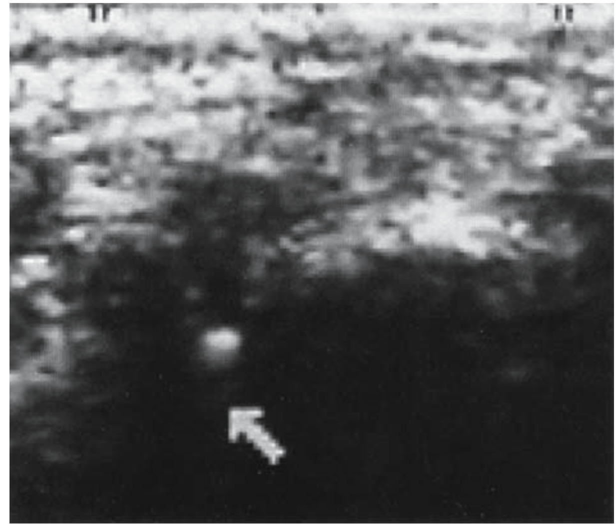
Entzündungsparameter: Deutliche Beschleunigung der Blutkörperchensenkung. Im Serumelektropherogramm Vermehrung der α2- und γ-Globuline. C-reaktives Protein und Coeruloplasmin im Serum erhöht.

Blutbild: Normochrome, normozytäre Anämie mit Eisenspeicherung im Knochenmark, wahrscheinlich durch ineffektive Erythropoese. Korreliert mit dem Aktivitätsgrad der RA. Die Thrombozyten können reaktiv vermehrt sein. Das weiße Blutbild ist gewöhnlich normal, auch die Relation von CD4+/CD8+-Lymphozyten im peripheren Blut.

Gelenkpunktat: Trübes Aussehen, herabgesetzte Viskosität, leicht erniedrigte Glukosekonzentration. Eiweißgehalt erhöht, in Relation dazu Verminderung des totalen hämolytischen Komplements, das durch Immunkomplexe verbraucht wurde. Die Leukozytenzahl variiert zwischen 5 und 50.000/ml, wobei die Neutrophilen dominieren.

Radiologische Befunde

Im Frühstadium lediglich spindelförmige periartikuläre Verdichtung durch Weichteilschwellung und Ergüsse. Bei Fortschreiten des Prozesses kommt es innerhalb einiger Wochen zur gelenknahen Osteopenie. Ihr folgen bei persistierender rheumatischer Aktivität nach Monaten die Zeichen von Knorpel- und Knochendestruktionen an den betroffenen Gelenken: Subchondrale Osteolysen am Gelenkrand (Signalzysten) → Aufhebung der Grenzlamelle an der Konvexseite der Fingergelenke → Erosionen und Usuren als Konturdefekte der Knochenbegrenzungen → Gelenkspaltverschmälerung durch Knorpelschwund → Luxationen und Fehlstellungen → Ankylosen. Vom Behandlungsbeginn an ist die Wiederholung der Röntgenuntersuchung im Abstand von 6–12 Monaten indiziert, um den Übergang ins erosive Stadium zu erfassen und im weiteren Verlauf die Progredienz des Prozesses. Frühe Veränderungen, die auf den radiologischen Standardaufnahmen noch nicht zu erkennen sind, lassen sich gut mittels MRT erfassen (Abb. 9.4b).



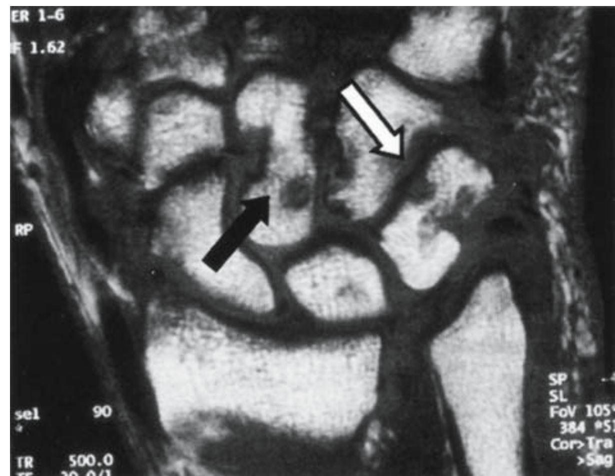


Abb. 9.4a, b. Frühstadium der RA. **a** Arthrosonographie eines Metakarpophalangealgelenks mit Früherosion (Pfeil) und Erguss. **b** MRT der Handwurzel mit Erosionen (offener Pfeil und Knochenödem (geschlossener Pfeil) (aus Hellmich et al. Internist 4/2005)

Diagnostik. Nach der letzten Übereinkunft der American Rheumatism Association (1987) ist eine RA zu diagnostizieren, wenn mindestens 4 der nachstehenden 7 Kriterien erfüllt sind:

- **Morgensteife** der Gelenke von mindestens einstündiger Dauer.
- **Arthritis** (Weichteilschwellung oder Erguss) in 3 oder mehr Gelenkarealen, von denen auf jeder Körperseite 7 in Betracht kommen: proximale Interphalangealgelenke, Metakarpophalangealgelenke, Handgelenke, Ellbogengelenke, Kniegelenke, Knöchel und Metatarsophalangealgelenke.
- **Arthritis an den Gelenken der Hand:** Handgelenke, Metakarpophalangealgelenke oder proximale Interphalangealgelenke.
- **Symmetrische Arthritis:** Befall des gleichen Gelenkareals auf beiden Seiten des Körpers.
- **Rheumaknoten:** Subkutane Knoten über Knochenvorsprüngen, Streckseiten und juxtaartikulär.
- **Positiver Rheumafaktortest.**
- **Radiographische Veränderungen:** Typische Veränderungen auf Röntgenaufnahmen der Handgelenke und Hände in Form von Erosionen oder Dekalzifierung im oder dicht an den betroffenen Gelenken.

Differenzialdiagnose. Auszuschließen sind andere Systemkrankheiten mit arthritischen Manifestationen: **Ankylosierende Spondylitis** (▶ Kap. 9.1.3), **Psoriasisarthritis** (▶ Kap. 9.1.4), **Polymyalgia**

rheumatica (▶ Kap. 8.4.10), **Sjögren-Syndrom** (▶ Kap. 8.4.4) und **systemischer Lupus erythematodes** (▶ Kap. 8.4.2).

Postinfektiöse Arthritiden (rheumatisches Fieber, Borreliose) lassen sich **serologisch** abgrenzen.

Die klinisch ähnliche **Polyarthritis** durch Ablagerung von Calciumpyrophophatdihydrat (CPPD) erkennt man an den typischen **Kristallen im Gelenkpunktat.**

Die **Gicht** ist aufgrund der ausgeprägten **Hyperurikämie** abzugrenzen.

Therapie.

Behandlungsziele

Vordringlich bei der rheumatoiden Arthritis ist die **Schmerzbekämpfung** durch NSAID oder stärkere Analgetika. An zweiter Stelle folgt die **Eindämmung der Entzündung,** um die Beschwerden zu lindern, die Progredienz aufzuhalten und die Gelenke vor Destruktion zu schützen. Gleichzeitig gilt es, systemische Manifestationen zu beherrschen. Mit **funktionserhaltender Übungsbehandlung** ist früh zu beginnen. Eingetretenen Defekten und Behinderungen ist mit unterstützenden Maßnahmen zu begegnen.

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID)

Ihre **Wirkung** ist **analgetisch, antipyretisch** und **antiinflammatorisch.** Die NSAR werden deshalb in der **Frühphase der RA** und bei **akuten Exazerbationen** eingesetzt. Schmerzen und Schwellungen beseitigen sie relativ schnell, halten aber den destruktiven immunologischen Gelenkprozess nicht auf. BKS, CRP und Rheumafaktoren bleiben in der Regel erhöht. Die NSAID hemmen die Cyclooxygenase (COX) und damit die Biosynthese der Prostaglandine (PGE_2, $PGF_{2\alpha}$, PGI_2) und das Thromboxan A_2 (TXA_2) aus Arachidonsäure, die von der Phospholipase A_2 in Zellmembranen freigesetzt wird.

- Der **antipyretische Effekt** beruht darauf, dass die NSAR im hypothalamischen Zentrum der Temperaturregulation die endogene PGE_2-Bildung verhindern, über deren Stimulation Pyrogene und Zytokine einen Temperaturanstieg triggern.
- Der **analgetischen Wirkung** liegt eine Herabsetzung der PGE_2-Konzentration am Entzündungsherd zugrunde, wo dieses Prostaglandin die Sensitivität der Schmerzrezeptoren steigert.
- **Antiinflammatorisch** wirken die NSAID teils durch die Ausschaltung der vasodilatorischen Prostaglandine (PGE_2, PGI_2), teils durch direkte Eingriffe in verschiedene prostaglandinunabhängige Funktionen der neutrophilen Granulozyten. Die Transformation der Arachidonsäure auf dem Lipoxygenaseweg in die proinflammatorischen Leukotriene wird von den NSAR nicht blockiert.

Die **Cyclooxygenase** kommt in 2 Varianten vor:

- Der **Isotyp 1 (COX-1)** wird als konstitutives Enzym in Blutzellen, im Magen-Darm-Trakt und in der Niere gefunden. In der Magenschleimhaut bewirkt das Enzym die Bildung zytoprotektiver Prostaglandine.
- Der **Isotyp 2 (COX-2)** kommt konstitutiv in der Niere und im Gehirn vor. Hauptsächlich aber wird er unter Einwirkung proinflammatorischer Zytokine nur im entzündeten Gewebe exprimiert. COX-2 stellt damit das therapeutische Angriffsziel der NSAID dar, während die Hemmung von COX-1 unerwünschte Nebenwirkungen erzeugt.

Die meisten **NSAID hemmen beide Isoenzyme** und sind deshalb **potenziell toxisch.** In den letzten Jahren wurden selektive COX-2-Inhibitoren entwickelt. Sie verursachen weniger gastrointestinale Nebenwirkungen, hemmen aber an Endothelzellen die Bildung von PGI_2, ohne die Thromboxanbildung der Blutplättchen zu unterdrücken. Diese Konstellation ist thrombosefördernd und erhöht, wie sich gezeigt hat, bei disponierten Personen das Myokardinfarkt- und Schlaganfallrisiko.

Die NSAID gehören unterschiedlichen Substanzklassen an. Die gegenwärtig gebräuchlichen Medikamente sind in Tab. 9.1 zusammengestellt.

In äquivalenten Dosen sind die NSAID annähernd wirkungsgleich. Das individuelle Ansprechen auf die verschiedenen Substanzen variiert jedoch erheblich, so dass bei ungenügendem Effekt eines Präparates ein anderes durchaus wirksam sein kann.

! Aspirin nimmt eine Sonderstellung ein, da es COX-1 und COX-2 durch Acetylierung irreversibel inaktiviert. Folglich bleibt die Hemmwirkung auf die Plättchenaggregation für die Lebensdauer der behandelten Plättchen bestehen.

Die übrigen NSAID inhibieren die Cyclooxygenase nur kompetitiv und sind deshalb keine Plättchenaggregationshemmer. Entsprechend ist ihre Einwirkung auf die Magenschleimhaut weniger anhaltend als die des Aspirins.

Tabelle 9.1. Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID)

Substanz	Präparate	Tagesdosis
Salicylate	Acetylsalicylsäure (Aspirin)	3×500–1000 mg
Essigsäurederivate	Diclofenac Indometacin Mefenaminsäure	2×50–100 mg 2–3×25–50 mg 3×250–500 mg
Propionsäurederivate	Ibuprofen Naproxen Ketoprofen Tiaprofensäure	3–4×400 mg 2×250–500 mg 3×50–100 mg 2×300 mg
Enolsäuren	Meloxicam Piroxicam Nabumeton	1×7,5–15 mg 1–2×20 mg 1–2×500–1000 mg
COX-2-selektive Inhibitoren	Celecoxib Parecoxib Etoricoxib	1–2×100 mg 2×20 mg 1×60–90 mg

Nebenwirkungen der NSAID: Betroffen davon ist hauptsächlich der **obere Magen-Darm-Trakt,** wo die Prostaglandine wichtige protektive Funktionen haben. Sie modulieren die Azidität des Magensaftes, stimulieren die Schleim- und Bikarbonatsekretion des Magens und steigern Schleimhautdurchblutung von Magen und Darm. Die Störung dieser Schutzfunktion in Verbindung mit lokalen zytotoxischen Effekten der NSAID führt häufig zur **Dyspepsie** und nicht selten zu **Erosionen der Magenschleimhaut** und **gastroduodenalen Ulzera,** die wegen der analgetischen Wirkung der Mittel oft schmerzlos bleiben. Bisweilen kommen Schleimhautentzündungen und kleine Ulzera mit Diarrhöen und okkulten Blutverlusten auch im Dünn- und Dickdarmbereich vor. Kolondivertikel können sich entzünden und perforieren.

Als gutes Mittel gegen alle gastrointestinalen Komplikationen der NSAR hat sich das Prostaglandin-E1-Analogon Misoprostol erwiesen. Protektiv gegen Erosionen und Ulzera sind auch die Protonenblocker und in geringerem Maße die H_2-Antagonisten.

An den **Nieren** bewirkt die Blockade der Prostaglandinsynthese durch die NSAR eine Zunahme der Rückresorption von Wasser und Salz, die manchmal zu **Ödemen** und zum **Anstieg des Blutdrucks** führt. Der Wegfall des vasodilatorischen Effekts der Prostaglandine beeinträchtigt die Nierenfunktion normalerweise nicht, kann aber bei herabgesetzter Nierendurchblutung durch chronische Nierenkrankheiten, Herzinsuffizienz oder Leberzirrhose mit Aszites ein Nierenversagen zur Folge haben.

Einige Patienten, vor allem **Asthmatiker**, reagieren auf Aspirin und die übrigen NSAR mit **Unverträglichkeitserscheinungen** wie **vasomotorischer Rhinitis, angioneurotischen Ödemen, Urtikaria, Asthmaanfällen, Larynxödem** und **Schock.** Diese Reaktionen sind nicht allergischer Natur, sondern eine Folge der Cyclooxygenase-Hemmung durch die NSAR. Wahrscheinlich steigern disponierte Individuen den Abbau der Arachidonsäure zu den proinflammatorischen Leukotrienen, wenn die Prostaglandinsynthese blockiert wird.

! Bei der Kombination der NSAR mit oralen Antikoagulanzien besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko.

Von den neuen **selektiven COX-2-Inhibitoren** wurden bereits zwei von den Herstellern zurückgezogen, weil unter den behandelten Patienten Myokardinfarkte und Schlaganfälle signifikant zunahmen. Anderen Präparaten wurde die Zulassung durch die FDA bisher verwehrt. Die noch im Handel befindlichen sollten nicht als erstes Mittel, zeitlich befristet und nur bei Patienten mit gastrointestinalen Nebenwirkung eingesetzt werden, sofern sie keinerlei kardiovaskuläre oder Thromboserisiken aufweisen.

Glukokortikoide

Ihre hohe **entzündungshemmende** und **immunsuppressive Wirkung** beruht darauf, das sie die **Gene der meisten proinflammatorischen Zytokine abschalten** (▶ Kap. 6.3.1). Wegen ihrer einzigartigen Wirksamkeit werden die Glukokortikoide bei allen **schweren Schüben** und **systemischen Manifestationen der RA** eingesetzt.

Die **initiale Tagesdosis** (40–100 mg p.o.) wird im Laufe einiger Wochen schrittweise auf eine möglichst **niedrige Erhaltungsdosis** reduziert. Diese Stoßtherapie ist unbedenklich, denn unter Stress kann auch die endogene Cortisolsekretion auf das Zehnfache steigen. In der Regel bilden sich die akuten klinischen Symptome schnell zurück. Auch BKS-Beschleunigung, erhöhte CRP-Werte und Rheumafaktoren nehmen ab.

Für eine **Langzeitbehandlung** der RA kommen die Glukokortikoide nur in **niedriger Dosierung** (5–7,5 mg/Tag) in Betracht. Ihr Nutzen zeigte sich kürzlich in einer Studie an Patienten mit aktiver RA, die 2 Jahre lang zu ihrer sonstigen Behandlung täglich 7,5 mg Prednisolon erhielten und danach deutlich weniger radiologische Gelenkveränderungen aufwiesen als die Placebogruppe.

Auf die zahlreichen Nebenwirkungen der Glukokortikoide, die ihre langfristige Anwendung limitieren, wird im endokrinologischen Kapitel eingegangen (▶ Kap. 6.3.10). Auch bei niedriger Dosierung ist eine Osteoporoseprophylaxe mit Calciumsalzen (500–1000 mg Ca^{2+}/Tag) und Vitamin D_3 (1000 IE/Tag) indiziert. Hohe Glukokortikoiddosen erfordern Biphosphonate (z.B. Risedronsäure). Ob **Glukokortikoide** ulzerogen wirken, ist umstritten. Ohne Zweifel **erhöhen** sie aber die **Blutungs-** und **Perforationsgefahr bestehender peptischer Ulzera** erheblich und sollten deshalb nicht mit den potenziell ulzerogenen NSAID kombiniert werden. Bei akuter Entzündung einzelner Gelenke haben sich intraartikuläre Corticoidinjektionen (z.B. mit 5–20 mg Triamcinolonhexacetonid) bewährt. Dabei gilt als Regel, die Injektion am selben Gelenk nicht früher als nach 3 Monaten zu wiederholen.

Basistherapeutika

Unter diesem Begriff fasst man diverse **Pharmaka** zusammen, die auf unterschiedliche Weise den **rheumatischen Grundprozess hemmen** (disease modifying antirheumatic drugs = DMARD). Sie sind gegen akute Schmerzen und Entzündungssymptome unwirksam, können aber **nach Wochen** oder Monaten zu **klinischen Remissionen** mit **Normalisierung der Entzündungsparameter** führen und das Auftreten **destruktiver Gelenkveränderungen verzögern.** Häufig werden die Basistherapeutika zusammen mit NSAR oder Prednison schon im Frühstadium der RA eingesetzt, um eine Intervention zu erreichen, bevor irreversible Gelenkläsionen aufgetreten sind, deren Progredienz sie verlangsamen, aber nicht verhindern können.

Methotrexat (MTX): Der Folsäureantagonist wird von den meisten Therapeuten als erstes Basistherapeutikum eingesetzt. Es wirkt schneller und besser als die anderen DMARD, ist relativ gut verträglich und bequem einzunehmen (7,5–30 mg einmal/Woche). Die maximale Wirkung tritt nach 6 Monaten ein. In prospektiven Studien setzten nach mehrjähriger MTX-Dauertherapie noch 56–78% der Patienten mit schwerer RA die Behandlung

fort. Sie waren klinisch deutlich gebessert, die Blutsenkung blieb aber beschleunigt.

Nebenwirkungen: Ulzerationen der Mundschleimhaut, gastrointestinale Symptome (Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie, Diarrhö); Hautausschläge (Exantheme, Urtikaria), Alopezie; Anstieg der Leberenzyme auf das 2- bis 3-fache (reversibel), selten Leberfibrose; reversible Myelosuppression (Leukopenie, Thrombopenie); Pneumonitis (auf Steroidtherapie ansprechend). Wahrscheinlich erhöhtes Lymphomrisiko.

Kontrollen: Blutbild, Transaminasen und Kreatinin zunächst alle 2 Wochen, nach 6 Monaten alle 3–4 Wochen. Röntgen-Thorax und Lungenfunktion halbjährlich.

Leflunomid: Die Substanz ist ein Immunsuppressivum, das die Pyrimidinsynthese inhibiert und die Proliferation der T-Lymphozyten supprimiert. Die Wirksamkeit auf den rheumatischen Prozess ist der des Methotrexat vergleichbar.

Nebenwirkungen: Anstieg der Leberfermente im Serum, Alopezie, Gewichtsverlust, Hautexantheme.

Dosis: 5–25 mg/Tag. Anwendung bei Unverträglichkeit von Methotrexat. Beide Mittel werden bei aggressiver RA auch kombiniert.

Antimalariamittel (Chloroquin, Hydroxychloroquin): Sie haben sich in leichteren Fällen von RA als wirksames, überwiegend gut verträgliches Basistherapeutikum bewährt.

Wirkungsmechanismus: Gehemmt werden die Antigenpräsentation und andere Funktionen der Makrophagen.

Tagesdosis 250 mg, Wirkungseintritt meistens nach 2 Monaten.

Nebenwirkungen: Reversible Ablagerungen in Kornea und Linse, deshalb augenärztliche Kontrolle vor Therapiebeginn und alle 6 Monate.

Sulfasalazin (SASP): Das Mittel wurde in den vierziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts als Antirheumatikum konzipiert, in der Folgezeit aber hauptsächlich bei der Colitis ulcerosa und beim Morbus Crohn eingesetzt. Erst nach 1980 konnte es sich als Basistherapeutikum der RA etablieren. Die Substanz ist eine Azoverbindung aus einem Antiphlogistikum (5-ASA = 5-Aminosalicylsäure) und einem Antibiotikum (SP = Sulfapyridin). Der antirheumatische Wirkungsmechanismus ist unbekannt. Es wird bevorzugt bei leichter bis mittelschwerer rheumatischer Aktivität angewandt.

Dosierung: Initial 500 mg/Tag, wöchentliche Dosissteigerung um 500 mg/Tag bis zur Erhaltungsdosis von 2×1000 mg/Tag.

Wirkungseintritt: Innerhalb von 4–12 Wochen, später nicht mehr.

Nebenwirkungen: Manchmal Blutbildveränderungen durch die Sulfonamidkomponente. Deshalb Blutbildkontrollen in den ersten Monaten.

Gold: Die Behandlung der RA mit einwertigen organischen Goldsalzen hat eine lange Tradition. Sie kann parenteral durch intramuskuläre Injektion hydrophiler Präparate (Natrium-Aurothiomalat, Aurothioglukose) oder oral mit dem hydrophoben, resorptionsfähigen Auranofin erfolgen. Gold besitzt eine besondere Affinität zum lymphatischen Gewebe und reichert sich in den Lysosomen der Makrophagen an, wo es die Antigenprozessierung und damit die Aktivierung der Makrophagen durch T-Helferzellen hemmt. Die parenterale Goldtherapie ist erheblich wirksamer als die orale, dafür aber viel toxischer. Deshalb kommt sie nur in Betracht, wenn besser tolerable Basistherapeutika versagen.

Nebenwirkungen: Exantheme, Mundgeschwüre, Kolitiden (15%), Nierenschäden mit starker Albuminurie (1–3%), Thrombopenien (1%), die irreversibel sein können, Granulozytopenien und aplastische Anämien sowie Segmentpneumonien mit Übergang in Lungenfibrose.

D-Penicillamin (DPA): Bevor die antirheumatische Wirksamkeit des DPA entdeckt wurde, hatte die Substanz als Chelatbildner schon lange Eingang in die Therapie der Schwermetallvergiftungen gefunden. Die Ansprechraten betragen 53–70%, die Abbruchraten wegen toxischer oder allergischer Reaktionen liegen bei 20–40%. Heute wird DPA kaum noch eingesetzt.

Antizytokine

Das sind neue Substanzen mit starker antiinflammatorischer Wirkung.

Antikörper gegen Tumornekrosefaktor α (TNF-α): Mit der Neutralisierung von TNF-α wird eine ganze Kaskade von Zytokinen supprimiert und meistens eine deutliche Besserung erzielt. Indiziert bei therapierefraktärer RA. Präparate (sehr teuer):

- **Infliximab** (monoklonaler Maus/Human-Antikörper): **Dosis:** 3 mg/kg i.v. über 2 Stunden, Wiederholung nach 2 und 6 Wochen, anschließend alle 8 Wochen in Kombination mit Methotrexat.
- **Adalimumab** (monoklonaler Human-Antikörper): **Dosis:** 40 mg s.c. alle 2 Wochen.

Nebenwirkung: Erhebliche Infektanfälligkeit, Reaktivierung einer Tuberkulose.

IL-1-Rezeptorantagonist (Anakinra): Hemmt das pleiotrope Zytokin und damit den rheumatischen Entzündungsprozess nachhaltig. Gentechnologisch hergestellt aus E. coli. **Dosis:** 100 mg/Tag s.c.

Nebenwirkungen: Neutropenie, Infekte, schmerzt an der Einstichstelle.

Krankengymnastische und physikalische Therapie

Bei Bettlägerigen:

- **funktionsgerechte Lagerung der Gliedmaßen** ohne Kissen, Ellbogen leicht gebeugt, Hand in Dorsalflexion, Stützung der Fußsohlen etc.

- **Gelenkmobilisierung** bzw. Erhaltung der Gelenkbeweglichkeit durch aktive und passive Bewegungsübungen
- **Durchblutungsförderung** durch Massagen
- **Muskelkräftigung** bzw. Verhütung der Muskelatrophie durch isometrische Übungen
- **Entzündungs-** und **Schmerzdämpfung** durch Kühlung.

Im chronischen Stadium:
- **Schmerzlinderung** und **Mobilisierung** durch lokale Wärmeapplikation (feuchtwarme Wickel, Peloide) und Niederfrequenztherapie
- **Bäderbehandlung** zur Muskelentspannung und Mobilisierung (im akuten Stadium der Entzündung kontraindiziert)
- Kompensation irreversibler Behinderungen durch Funktionshilfen.

Orthopädisch-chirurgische Therapie
Offene oder arthroskopische **Frühsynovektomie** in therapierefraktären Fällen zur Verhütung der Gelenkdestruktionen. **Plastische Operationen** zur Verbesserung der Funktion (Lösung von Kontrakturen, Sehnenverlagerungen, Exzision von Sehnenscheiden, Osteotomie zur Stellungskorrektur, Arthrodese, Gelenkersatz).

Verlauf und Prognose. Die RA ist ein chronischer Entzündungsprozess mit Fluktuationen, für den es noch keine kurative Behandlung gibt. Das klinische Spektrum reicht von leichten, nichterosiven bis zu schweren, rasch progredienten Verlaufsformen mit ausgedehnten Gelenkdestruktionen und extraartikulären Manifestationen. Im Frühstadium lässt sich die weitere Entwicklung der Krankheit nicht voraussehen. Bei akutem Beginn der Gelenkerscheinungen mit hoher Aktivität der Entzündung kann die Prognose günstiger sein als bei schleichend einsetzenden Symptomen. Auch der initiale Rheumafaktortiter ist kein zuverlässiger Prognoseindikator. Seronegative Fälle können später seropositiv werden und den gleichen Schweregrad erreichen wie primär seropositive. Höheres Alter, weibliches Geschlecht und viszerale Manifestationen disponieren zu einem akzelerierten Verlauf. Nach 3 Jahren haben etwa 70% der Patienten radiologisch nachweisbare Erosionen, die den Beginn der degenerativen Phase markieren. Wenn die entzündliche Aktivität zurückgeht, treten die Symptome der Gelenkdestruktion stärker hervor, so dass die Behinderung eher zunimmt. In fortgeschrittenen Fällen kommt es auch ohne Steroidtherapie häufig zu einer allgemeinen Osteoporose, die hauptsächlich inaktivitätsbedingt sein dürfte. In einer größeren Studie waren 20% der Patienten nach 10 Jahren funktionell normal, 41% hatten im Alltag einige Behinderungen, 20% deutliche Funktionseinbußen und nur 11% waren schwer behindert. Die durchschnittliche Lebenserwartung der Rheumatiker ist um 3–18 Jahre verkürzt.

9.1.2 Varianten der rheumatoiden Arthritis

Still-Syndrom

Definition. Juvenile rheumatoide Arthritis mit systemischem Beginn.

Häufigkeit. Bei Erwachsenen selten. Häufigkeitsgipfel 4.–6. Lebensjahr.

Klinik und Verlauf. Initial wochenlange intermittierende Fieberschübe von septischem Charakter, makulopapulöses Exanthem, Hepatomegalie, Splenomegalie, Lymphadenopathie, Polyserositis, Anfangs nur Arthralgien. Innerhalb von 6 Wochen tritt eine Polyarthritis der großen und kleinen Gelenke, bevorzugt an Fuß- und Handgelenken auf. Im Akutstadium sterben einige Kinder (1–2%) an Myokarditis oder Infektionen. Nach 6 Monaten heilen die meisten Fälle (83%) ohne bleibende Gelenkschäden aus. Die Übrigen gehen in eine chronische deformierende Polyarthritis über.

Diagnostik. Normochrome Anämie, Leukozytose (bis 50.000/mm^3), Thrombozytose und maximale Blutsenkungsbeschleunigung. Der Rheumafaktortest bleibt negativ.

Therapie. Wie bei akuter RA.

Felty-Syndrom

Definition. Seltene Kombination der rheumatoiden Arthritis mit einer Splenomegalie und Neutropenie. Thrombopenie und Anämie können hinzukommen.

Klinik. Vorwiegend betroffen sind Patienten mittleren Alters mit lange bestehender schwerer RA. Die meisten haben hohe Rheumafaktortiter und antinukleäre Faktoren, viele weisen Rheumaknoten und andere systemische Manifestationen auf.

Diagnostik. Die Neutropenie ist ausgeprägt (800–4200/mm^3). Eosinophile und Monozyten können normal oder vermehrt sein. Das Knochenmark ist meistens hyperzellulär mit reichlich myeloischen Elementen, manchmal normozellulär, selten hypozellulär. Zur Pathogenese der Neutropenie scheinen gesteigerter Zelluntergang mit reduzierter Knochenmarkreserve, Margination in der Blutbahn, Sequestration in der Milz und verminderte Granulozytopoese beizutragen. Es resultiert eine erhöhte Infektanfälligkeit.

Therapie. Glukokortikoide.

9.1.3 Ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew)

Definition. Chronische, entzündliche überwiegend HLA-B27-assoziierte Erkrankung des Achsenskeletts mit fakultativer Betei-

ligung der peripheren Gelenke, von inneren Organen (Aorta, Herz, Lunge, Pleura, Darmtrakt) und den Augen.

Vorkommen und Häufigkeit. Die ankylosierende Spondylitis (AS) ist weltweit verbreitet. Ihre Prävalenz in den verschiedenen Populationen und die des Allels HLA-B27 verlaufen ungefähr parallel. In Europa ist mit 1–2 AS-Fällen auf 1000 Einwohner zu rechnen, während rund 8% der Bevölkerung HLA-B27-positiv sind. Männer erkranken 5–8 mal häufiger als Frauen, rund 80% aller Patienten zwischen dem vollendeten 16. und 40. Lebensjahr. Je einen Anteil von 10% haben die vor dem 16. Lebensjahr beginnende juvenile AS und die AS der über Vierzigjährigen.

Ätiologie und Pathogenese. Die AS ist bis zu 90% mit dem **Histokompatibilitätsantigen B27** und dem männlichen Geschlecht assoziiert. Da monozygote männliche Zwillinge mit Konkordanzraten bis 60% an AS erkranken, von den HLA-B27-positiven Männern aber nur 1–2%, ist mit weiteren erblichen Determinanten zu rechnen. Auf dieser genetischen Basis wird die AS wahrscheinlich durch einen noch ungeklärten Infekt hervorgerufen. Die Annahme einer **infektiösen Genese** liegt nahe, weil ähnliche, ebenfalls überwiegend HLA-B27-assoziierte Krankheitsbilder nachweislich durch bakterielle Erreger verursacht werden (▶ unten).

Das HLA-B27 scheint nicht nur ein Marker der AS, sondern direkt an der Pathogenese beteiligt zu sein. Ein gewichtiges Argument dafür ist die Beobachtung, dass transgene Ratten, die humanes HLA-B27 exprimieren, spontan an einem klinischen Syndrom erkranken, das der AS weitgehend ähnelt. Das HLA-B27 befindet sich an MHC-Molekülen der Klasse I, die in infizierten Zellen mit Erregerpeptiden Komplexe bilden und sie an der Zelloberfläche den zytotoxischen T-Lymphozyten ($CD8^+$-T-Zellen) präsentieren (▶ Kap. 7.1.4). Man kann sich vorstellen, dass nur MHC-I-Moleküle mit der HLA-B27-Struktur imstande sind, Peptide aus dem vermuteten Erreger der AS zu binden und als Antigen zu präsentieren. Warum nicht mehr HLA-B27-positive Menschen an AS erkranken, ist ungeklärt. Möglicherweise besitzen nur wenige die zum Antigen-HLA-B27-Komplex passenden $CD8^+$-T-Zellen. Dass es hauptsächlich die zytotoxischen $CD8^+$-T-Zellen sind, von denen die Immunreaktion bei der AS ausgeht, ist sehr wahrscheinlich, weil $CD4^+$ T-Zellen nicht mit MHC-Molekülen der Klasse I reagieren. Als Indiz für die Fähigkeit der $CD8^+$-Zellen, Gelenkstrukturen anzugreifen, können die schweren HLA-B27-assoziierten Arthritiden gelten, die bei AIDS-Kranken mit stark reduzierten $CD4^+$-Zellen, aber normalen $CD8^+$-Zellen vorkommen.

Pathologie. Von anderen rheumatischen Erkrankungen unterscheidet sich die AS durch eine ausgeprägte Tendenz zur **Ossifizierung entzündeter Gewebe**, die sich an den Gelenken, Zwischenwirbelscheiben, Bändern und Sehnenansätzen manifestiert. Während die Entzündung an den Gelenken meistens deutlich in Erscheinung tritt, kann sie an den übrigen Stellen des Bewegungsapparates so blande verlaufen, dass sich dort erst die Ossifizierung bemerkbar macht. Im Bereich der viszeralen Manifestationen kommt es zu unspezifischen Entzündungsreaktionen und Narbenbildung.

Achsenskelett

An der für die AS typischen **Versteifung** und **Deformierung der Wirbelsäule** sind folgende Prozesse beteiligt:

Sakroiliitis: Früheste Manifestation der AS ist eine Erosion der knöchernen Grenzlamellen der Sakroiliakalgelenke durch ein subchondrales Granulationsgewebe aus Lymphozyten, Plasmazellen, Makrophagen und Mastzellen. Es bewirkt eine reaktive Sklerosierung der angrenzenden Spongiosa und zerstört auch den Gelenkknorpel, der durch ein knorpelhaltiges Fasergewebe ersetzt wird. Zwischen den destruierten Gelenkflächen bilden sich dann Knorpel- und Knochenbrücken aus, bis es im weiteren Verlauf zur vollständigen knöchernen Ankylose kommt, zu der auch Kapsel- und Bandverknöcherungen beitragen.

Ankylosierung der Wirbelbogengelenke: Hier spielt sich der Entzündungsprozess zunächst in der Kapsel ab, so dass der Gelenkspalt noch erhalten sein kann, wenn das Gelenk durch Kapselverknöcherung bereits versteift ist. Im fortgeschrittenem Stadium kommt es teils von der Kapsel, teils von subchondral aus zur Synchondrose und Synostose der Gelenkflächen. Analoge Veränderungen erleiden die Kostovertebral- und Kostotransversalgelenke.

Syndesmophyten, Bandscheibenverknöcherung: Von der knöchernen Randleiste der Wirbelkörper dringen Knochensporne (Syndesmophyten) in den äußeren Ring des Annulus fibrosus der Bandscheiben vor und vereinigen sich zu spangenförmigen Brücken zwischen den Wirbelkörpern, die der Wirbelsäule das Aussehen eines Bambusstabes geben. Zusätzlich kann im Spätstadium der AS eine von der Wirbelspongiosa ausgehende herdförmige oder komplette enchondrale Ossifikation der zentralen Bandscheibenpartie erfolgen.

Verknöcherung der Wirbelsäulenbänder: Das vordere Längsband, das an den Wirbelkörpern haftet und die Zwischenwirbelräume überspringt, verknöchert entgegen einer früheren Annahme nur selten. Auch das hintere Längsband, das an den Bandscheiben haftet und die Wirbelkörper überbrückt, bleibt in der Regel frei. Ossifiziert werden dagegen die zwischen den Wirbelbogen ausgespannten Ligamenta flava und die Supra- und Interspinalbänder.

Kontur- und Strukturveränderungen der Wirbelkörper: Beobachtet werden eine durch Osteoklastenaktivierung bedingte Frühosteoporose und eine Spätosteoporose als Inaktivitätsfolge. Durch Osteolyse der Randleisten (Romanus-Läsion) können **Tonnenwirbel,** durch periostitische Knochenanlagerung an der Vorderfläche sog. **Kastenwirbel** entstehen. Entzündung und Destruktion führen an der Bandscheiben-Deckplatten-Grenze zu

Defekten (Andersson-Läsion oder Sponylodiszitis), die an bakterielle Spondylitiden erinnern. Im Kyphosebereich kann eine ventrale und subkortikale Sklerose der Wirbelkörper auftreten, die man früher als Verknöcherung des vorderen Längsbandes fehlgedeutet hat.

Periphere Gelenke

Im Gegensatz zur rheumatoiden Arthritis werden hauptsächlich die **großen Gelenke** befallen, bei 40% der Kranken die **Hüftgelenke,** bei 30% die **Schulter- und Kniegelenke.** Die periphere Arthritis kann symmetrisch oder asymmetrisch auftreten. Eine seltene bösartige Variante ist die **Panarthritis ankylosans,** in deren Verlauf nahezu alle axialen und peripheren Gelenke knöchern ankylosieren. Die entzündlichen Veränderungen in der Gelenkkapsel ähneln denen der RA. Sie führen zur Pannusbildung, aber zu geringerer Zottenwucherung und weniger tiefen Defekten der Synovialmembran. Am Gelenkknorpel entstehen oberflächliche fibrinoide Nekrosen, während in der Tiefe die Knorpelzellen proliferieren. Allmählich kommt es zur Synchondrose und knöchernen Ankylose, wobei die Gelenkform weitgehend erhalten bleibt.

Der **juvenilen AS** geht nicht selten eine relativ **akute Arthritis der Kniegelenke** mit Ergussbildung voraus, die jedoch meistens ohne Residuen abheilt.

9

Bänder- und Sehnenansatzstellen

Eine häufige Manifestation der AS ist die **Enthesopathie.** Darunter versteht man entzündliche, erosive, in Ossifikation übergehende Läsionen an den Einstrahlungsstellen von Sehnen und Bändern. Sie treten als Knochenvorsprünge oder Rarefizierungen in Erscheinung. Von der **Insertionstendopathie** sind vor allem **Fersen-, Sitz-** und **Schambein, Darmbeinkamm, Trochanter major, Schulterblatt** und **Patella** betroffen. Nicht selten manifestiert sich die Enthesopathie auch an den kostosternalen und manubriosternalen Übergängen.

Augen

In 25% der Fälle tritt im Krankheitsverlauf eine akute vordere **Uveitis** vom Typ der nichtgranulomatösen Oberflächeniritis auf, die nach rezidivierenden Attacken narbige Veränderungen und eine verstärkte Vaskularisierung hinterlässt.

Viszerale Organe

Herz: In bis zu 4% der Fälle kommt es durch eine Aortitis mit Erweiterung des Klappenringes zur **Aorteninsuffizienz.** Entzündliche und narbige Läsionen im Reizleitungssystem können diverse Erregungsleitungsstörungen verursachen.

Lunge: Seltene Manifestationen sind eine zystische Oberlappenfibrose oder eine Pleurafibrose.

Darm: Bei der Mehrzahl der Kranken sind im Kolon und an der Ileozökalklappe mikroskopische Schleimhautläsionen zu finden, die histologisch denen des Morbus Crohn ähneln. Obwohl sie im Verlauf eine größere Ausdehnung annehmen können, bleiben sie klinisch in der Regel stumm.

Nieren: Wiederholt wurde in letzter Zeit das Vorkommen einer **IgA-Nephropathie** beschrieben. In seltenen Fällen entwickelt sich eine **Amyloidose.**

Klinik.

Initialstadium: Es umfasst die Zeit, in der schon Beschwerden und klinische Symptome des Entzündungsprozesses vorhanden sind, aber noch keine radiologisch nachweisbaren Läsionen. Typisch ist ein **schleichender Krankheitsbeginn** mit Episoden von **tiefen Kreuz-** und **Gesäßschmerzen,** die morgens im Bett und bei längerem Liegen auftreten. Beim Aufstehen macht sich **Rückensteifigkeit** bemerkbar. Die Beschwerden verschwinden aber beim Umhergehen oder bei körperlichen Übungen. Sie dürften auf der Entzündung der Wirbelbogengelenke und damit verbundenen reflektorischen Muskelspasmen beruhen. Die beginnende Enthesopathie führt zur Druckempfindlichkeit oder zu Schmerzen an Sternoklavikulargelenken, vorderen Rippenansätzen, Dornfortsätzen der Wirbelkörper, Darmbeinkämmen, Sitzbeinen, Trochanteren oder Fersen. **Frühsymptom** kann auch eine **periphere Arthritis** sein. Bei der juvenilen AS geht sie den Manifestationen am Achsenskelett oft um Jahre voraus. Eine Uveitis und die viszeralen Manifestationen stellen sich gewöhnlich erst später ein. Höhere Grade der entzündlichen Aktivität sind oft von Allgemeinerscheinungen wie Krankheitsgefühl, Schwäche, Anorexie, Gewichtsverlust und leichtem Fieber begleitet.

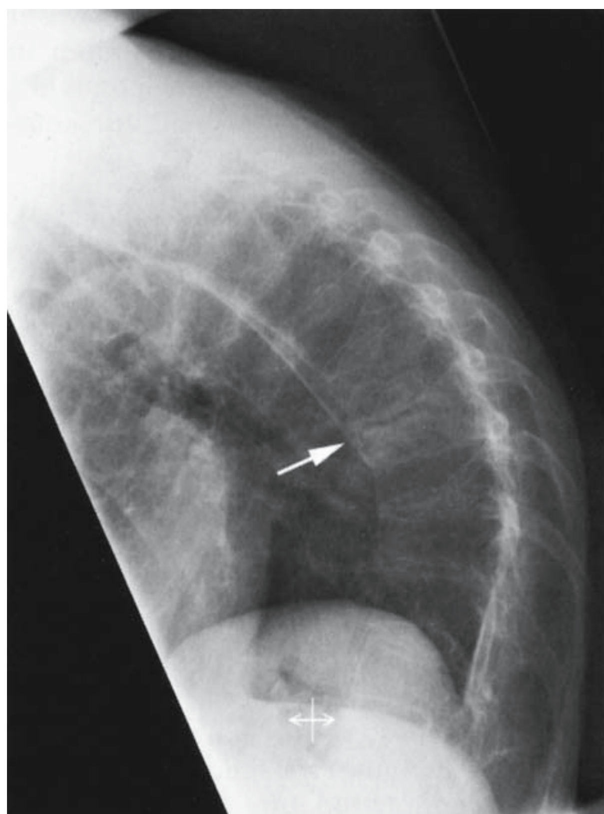
Manifestes Stadium: Seinen Beginn markieren die ersten **radiologisch nachweisbaren Läsionen**, die man in 99% der Fälle an den **Sakroiliakalgelenken** findet. Nur selten treten schon vorher Syndesmophyten oder Kastenwirbel in Erscheinung. Die schmerzhafte Bewegungseinschränkung und die Läsionen der betroffenen Skelettabschnitte nehmen kontinuierlich oder in kleinen Schüben zu, nicht selten von Allgemeinsymptomen begleitet. Dazwischen kann es längere stationäre Phasen geben.

Endstadium: Entzündungsprozess und Ossifikation sind weitgehend zum Stillstand gekommen. Durch Syndesmophyten, Bandscheibenverknöcherung, Bänderverknöcherung und knöcherne Ankylose der Wirbelsäulengelenke ist die Wirbelsäule in einen **starren Bambusstab** umgebildet, mit aufgehobener Lordose der LWS, verstärkter Brustkyphose und Ventralneigung der HWS. Die **thorakale Atmung** ist hochgradig **eingeschränkt**, das Abdomen vorgewölbt. Die Verlagerung des Körpers nach vorn wird durch eine Beugestellung der Hüftgelenke kompensiert, die wegen der ankylosierende Arthritis oft in eine Kontraktur übergeht. Nicht selten sind auch die Schultergelenke versteift. Die **Patienten sind sturzgefährdet.** Infolge ihrer Osteoporose erleiden sie bei Wirbelsäulentraumen leicht Wirbelkörperfrakturen, die im HWS zu Querschnittslähmungen führen können.

Diagnostik. An eine AS ist vor allem bei Männern unter 40 Jahren mit Schmerzen im unteren Rückenabschnitt zu denken, die schleichend begannen, seit mindestens 3 Monaten bestehen, mit morgendlicher Steifigkeit einhergehen und bei Bewegung nachlassen. Der Verdacht wird durch den Nachweis des HLA-B27 gestützt und sollte Anlass zum Einsatz bildgebender Verfahren sein, mit denen die Diagnose zu sichern ist. Andere seronegative HLA B27-assoziierte Spondylarthritiden lassen sich durch zusätzliche klinische Symptome abgrenzen (▶ Kap. 9.1.4).

Bei der **körperlichen Untersuchung** sind im **manifesten Stadium** folgende Befunde zu erheben:

- **Wirbelsäule als Ganzes:** Typische Fehlform mit aufgehobener Lordose der LWS und verstärkter Kyphose der BWS, Versteifung von LWS und BWS und Einschränkung der Kopfdrehung (◘ Abb. 9.5).
- **Sakroiliakalgelenke:** Druckschmerzpunkte am Kreuzbein, Schmerzauslösung durch manuelle Verschiebung der Gelenkflächen (Streckung der Hüftgelenke in Bauchlage) und bei Kompression des Beckens in Seitenlage.
- **Lendenwirbelsäule:** Einschränkung der Beweglichkeit und Entfaltung (Beugungshemmung nach seitwärts, vorwärts und rückwärts). **Positives Schober-Zeichen:** Hautmarken über dem Dornfortsatz des 5. LWK und 10 cm oberhalb davon rücken beim Vorneigen auf weniger als 15 cm auseinander. Der Finger-Boden-Abstand wächst. Mit zunehmender Versteifung verschwindet die Lordose der LWS. Der untere Wirbelsäulenabschnitt wird brettartig flach. Die Rumpfbeugung findet dann überwiegend in den Hüftgelenken statt.
- **Brustwirbelsäule:** Der Befall der Kostovertebral- und Kostotransversalgelenke schränkt die Atembreite ein, die in Höhe des 4.–5. Interkostalraumes unter 6 cm sinkt. Kompensatorisch nimmt die Bauchatmung zu. Die Versteifung der BWS geht mit einer Verstärkung der Kyphose und einer Einschränkung der Rumpfdrehung einher. Das **Schober-Zeichen** der BWS wird **positiv:** Beim Vorneigen rücken Hautmarken am Dornfortsatz C7 30 cm unterhalb davon auf weniger als 38 cm auseinander.
- **Halswirbelsäule:** Die zervikalen Manifestationen führen zur Bewegungseinschränkung des Halses, der schließlich in vorgebeugter Haltung versteift, da die HWS aus der physiologischen Lordose in eine Streckstellung übergeht. Die damit verbundene Senkung der Blickachse engt das Gesichtsfeld





◘ **Abb. 9.5a, b.** Morbus Bechterew. **a** Hyperkyphose mit Wirbelkompressionsfraktur bei Osteoporose, **b** im MRT-Bild Ventralverschiebung des Wirbelkörpers oberhalb der Fraktur (aus Falkenbach: Morbus Bechterew. Springer, Berlin 2005)

ein. Als seltene Komplikationen kommen eine ventrale Atlasdislokation, eine atlantodentale Synostose und knöcherne Atlantookzipitalankylose vor.

- **Periphere Gelenke:** Mit fortschreitender Erkrankungsdauer treten immer **häufiger Arthritiden** der stammnahen Hüft- und Schultergelenke auf. Die überwiegend symmetrische Hüftgelenksaffektion führt zu erheblichen **Gangstörungen** und schließlich zur Beugekontraktur. Eine Befall der Hand-, Finger- und Zehengelenke ist selten.
- **Augen:** Die **Uveitis** kann im Verlauf der AS zu jedem Zeitpunkt auftreten und rezidivieren. Sie setzt akut mit heftigen Schmerzen ein. Das Stroma der Regenbogenhaut sondert ein gelatinöses Exsudat ab und berührt die Linsenkapsel, so dass eine saumförmige Synechie entsteht.
- **Viszerale Manifestationen:** Nach mehr als 10-jähriger Krankheitsdauer haben annähernd 30% der Patienten **kardiale Komplikationen,** davon 8% eine oft progrediente Aorteninsuffizienz, 12% diverse intermittierende Reizleitungsstörungen und 4% Perikardergüsse. Die Lungenbeteiligung in Form einer langsam progredienten Oberlappenfibrose, teilweise mit Zystenbildung, stellt eine seltene Späterscheinung der AS dar.

9

Laborbefunde

In aktiven Phasen mäßig bis stark beschleunigte Blutsenkung und erhöhte CRP-Werte. IgA-Konzentration im Serum meistens erhöht. Bei anhaltender starker Entzündungsreaktion normochrome Begleitanämie. Rheumafaktor und antinukleäre Faktoren negativ, HLA-B27 überwiegend positiv. In schweren Fällen Anstieg der alkalischen Phosphatase.

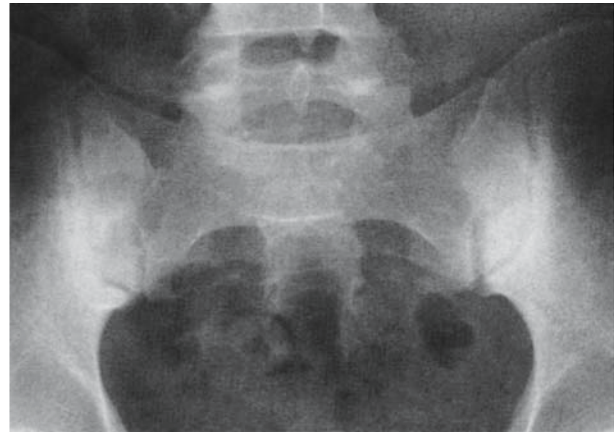
Bildgebende Verfahren

Konventionelle Röntgendiagnostik: An den **Sakroiliakalgelenken** zuerst verwaschene Begrenzung, dann kettenförmige Usuren der subchondralen knöchernen Grenzlamelle mit Sklerosierung der subchondralen Spongiosa. Knöcherne Ankylose der Sakroiliakalgelenke erst im Spätstadium (Abb. 9.6).

An der **Wirbelsäule** Syndesmophyten (Abb. 9.7), die im äußeren Teil der Bandscheiben liegen und sich im Verlauf zu intervertebralen Knochenspangen vereinigen. Sie sind abzugrenzen gegen Spondylophyten, die unterhalb der Wirbelkörperkante beginnen und henkelförmig gegen das vordere Längsband vorspringen. Nach Jahren Ossifikation der Ligamenta flava, der Supraspinal- und Interspinalbänder. An den Wirbelbogengelenken zunächst Kapselverknöcherung, später Ankylosen.

Magnetresonanztomographie: Beste Methode zur **Erkennung von Frühveränderungen** an den **Sakroiliakalgelenken** und zur quantitativen **Erfassung der Entzündungsaktivität** (Ödemzeichen).

Computertomographie (Abb. 9.8)**:** Erfasst sehr empfindlich kleine **ossäre Veränderungen** an den **Sakroiliakalgelenken** und pulmonale Manifestationen.


a

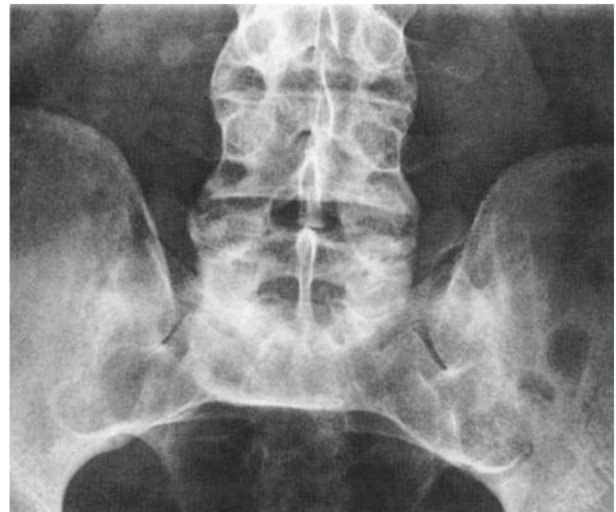

b

Abb. 9.6a, b. Sakroiliitis. **a** Ausgeprägte bilaterale Sakroiliitis mit Erosionen und iliumseitigen Sklerosierungen, rechts Ankylosierung links Pseudoerweiterung des Gelenkspalts, **b** Spätstadium einer Sakroiliitis mit kompletter Ankylose, an der kaudalen LWS typische Zeichen eines »Bambusstabes« (aus Falkenbach: Morbus Bechterew. Springer, Berlin 2005)

Therapie.

Übungsprogramm und physikalische Maßnahmen

Vom Frühstadium an tägliche **gymnastische Übungen** nach fachkundiger Anleitung zur bestmöglichen **Erhaltung** der Form und **Beweglichkeit der Wirbelsäule.** Bei fortschreitender Erkrankung sollte der Versteifungsprozess in die funktionell günstigere aufrechte Position gelenkt werden. **Massagen, Elektrotherapie, Packungen** und **Bäder** können die Gymnastik wirksam unterstützen.

Medikamente

NSAID: Zur Schmerzlinderung und Entzündungshemmung wird bevorzugt **Indomethacin** verordnet. Im akuten Schub gibt man

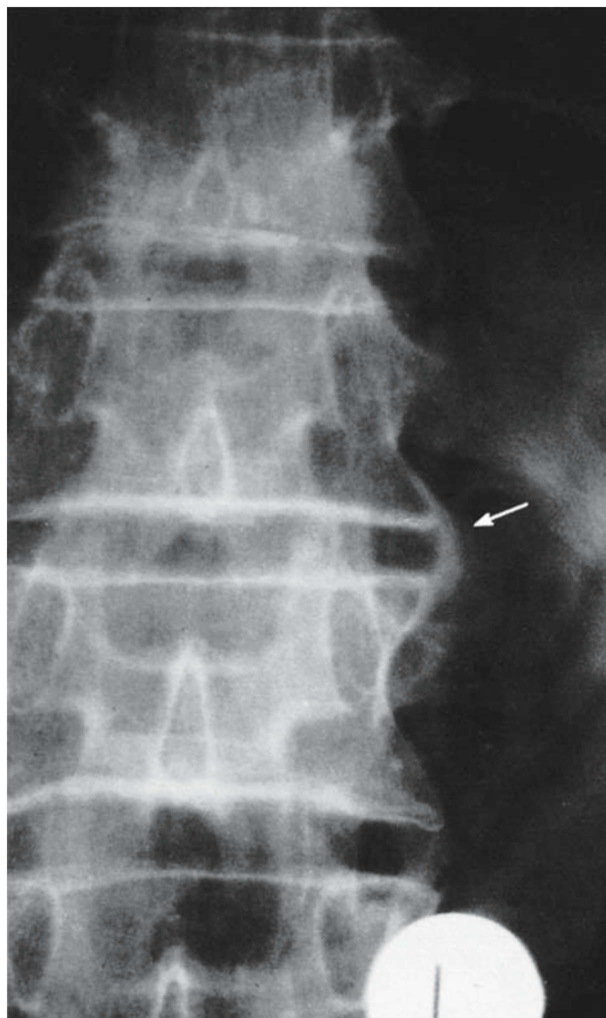


Abb. 9.7. Morbus Bechterew. Syndesmophytäre Überbrückung der Wirbelkörper am thorakolumbalen Übergang (aus Zeidler et al.: Interdisziplinäre klinische Rheumatologie. Springer, Berlin 2001)



Abb. 9.8. Morbus Morbus Bechterew. MRT einer Sakroiliitis im Frühstadium. Einwandfreie Darstellung der zahlreichen Erosionen, Sklerosezone noch schmal (aus Falkenbach: Morbus Bechterew. Springer, Berlin 2005)

2–3×50 mg/Tag, anschließend kleinere Dosen nach Bedarf. Bei Unverträglichkeit können andere nichtsteroidale Antirheumatika gegeben werden. **Gegen** die **Begleitarthritis** der peripheren Gelenke kann **Sulfasalazin** eingesetzt werden, nötigenfalls auch **Methotrexat.**

Die **systemische Anwendung** von **Glukokortikoiden** ist allenfalls zur **Suppression schwerer therapierefraktärer entzündlicher Schübe** indiziert, aber nicht zur Langzeitbehandlung. Die Basistherapeutika Gold, Penicillamin und Chloroquin haben sich bei der AS als unwirksam erwiesen.

TNF-α-Antagonisten: Mit ihrer Einführung ist in der Behandlung der AS ein großer Fortschritt gelungen. Die Ausschaltung des TNF-α führt schnell zu einer profunden und anhaltenden Besserung aller klinischen und laborchemischen Aktivitätszeichen. Auch Patienten mit lange bestehender AS und spinaler Ankylose bessern sich hinsichtlich Beweglichkeit, Morgensteifigkeit, Schmerz und peripheren Gelenkschwellungen eindrucksvoll. Blutsenkungsbeschleunigung und erhöhte CRP-Werte gehen zurück. Noch ist nicht klar, ob die Progredienz der Erkrankung aufzuhalten und die Ankylose teilweise rückbildungsfähig ist. Präparate sind:

- **Infliximab** (chimärer monoklonaler Maus/Human Antikörper gegen TNF-α), **Dosis:** 5 mg/kg i.v. über 2 Std., Wiederholung in der 2. und 6. Woche, bei Ansprechen alle 6–8 Wochen.
- **Etanercept** (lösliches p75-TNF-α-Rezeptor-IgG-Fusionsprotein), **Dosis:** 50 mg s.c. 1-mal/Woche.

An **Nebenwirkungen** sind besonders Infektanfälligkeit, Serumkrankheit (bei Infliximab) und Reaktionen an der Injektionsstelle zu verzeichnen.

Operationen

Eine fortgeschrittene **Versteifung der Hüftgelenke** kann durch **Prothesenimplantation** versorgt werden. Bei **hochgradiger Kyphosierung** kommen **Wirbelosteotomien** in Betracht, insbesondere im LWS- seltener im HWS-Bereich.

Verlauf und Prognose. Die AS ist eine langsam fortschreitende Krankheit, die in mehr oder weniger deutlichen Schüben verläuft. Das Initialstadium kann zwischen 6 Wochen und 3 Jahren dauern. Das manifeste Stadium geht nach 10–20 Jahren ins Endstadium über. In manchen Fällen bleibt der Entzündungsprozess auf die Iliosakralgelenke beschränkt. Der Wirbelsäulenbefall erfolgt in der Regel aszendierend, kann aber von der LWS auf die HWS überspringen. Nicht selten kommt er schon an der LWS zum Still-

stand. Die extraspinalen Manifestationen nehmen mit der Dauer und dem Schweregrad der Krankheit zu. Diese verläuft jedoch bei der Mehrzahl der Patienten relativ gutartig, denn annähernd 75% bleiben trotz Behinderung arbeitsfähig. In einer Untersuchungsreihe von 220 Patienten waren nach mehr als 20-jähriger Beobachtungszeit 18% bettlägerig oder an den Rollstuhl gebunden.

Die Sterblichkeitsrate der AS-Patienten ist erst nach mehr als 10-jähriger Krankheitsdauer erhöht. Zu den lebensverkürzenden Komplikationen der AS gehören traumatische Frakturen der rigiden, osteoporotischen Wirbelsäule, die im HWS-Bereich zur Querschnittslähmung führen können, ferner die Aorteninsuffizienz und die Lungenfibrose mit sekundärem Aspergillusbefall.

9.1.4 Sekundäre Spondylarthritiden

Arthritis psoriatica

Die Psoriasis ist in 5–8% der Fälle mit einer chronischen Arthritis assoziiert, von der periphere Gelenke und Achsenskelett befallen werden. Die Hauterscheinungen gehen bei 75% der Patienten den Gelenkmanifestationen voraus, bei 15% treten beide gleichzeitig auf und bei 10% erkranken die Gelenke zuerst.

9

Ätiologie und Pathogenese: Zur Psoriasis besteht eine genetische Disposition. Bei monozygoten Zwillingen betragen die Konkordanzraten 65–72%, bei dizygoten nur 15–30%. Der häufigste mit der Psoriasis assoziierte Marker HLA-Cw6 steigert das relative Erkrankungsrisiko 24fach. Bei peripherer Arthritis ist zusätzlich die Frequenz der Marker HLA-A26, -B38 und -DR4 erhöht, bei der Spondylitis die des HLA-B27. Welche exogenen Kausalfaktoren zur Entstehung der Psoriasis beitragen, ist ungeklärt. Einmal etabliert, lässt sich die Psoriasis durch diverse Provokationen wie Infektionen (Streptokokken, Retroviren), Traumen, Pharmaka (Lithium, Betablocker, Antimalariamittel) und Stress an nicht betroffenen Hautstellen zur Exazerbation bringen. Auch Traumen scheinen Gelenkmanifestationen induzieren zu können. Die Läsionen in der Haut und in der Synovialis beginnen offenbar mit Endothelveränderungen und perivaskulären Infiltraten aus Lymphozyten, Plasmazellen, Monozyten und Makrophagen. Danach kommt es an den Hautstellen durch eine abnorme Stimulation des kutanen Immunsystems mit Freisetzung diverser Zytokine aus Lymphozyten und Keratinozyten zur epidermalen Hyperplasie mit Hyperkeratose, Parakeratose und sterilen spongiformen Pusteln oder Mikroabszessen. In der Synovialis überwiegt eine fortschreitende Fibrosierung. Im Gegensatz zur rheumatoiden Arthritis bleibt eine Hypertrophie und Hyperplasie des synovialen Epithels weitgehend aus.

Klinik. Bei den Gelenkmanifestationen der Psoriasis sind verschiedene Subtypen zu unterscheiden.

Asymmetrische Oligoarthritis: Männer und Frauen sind im Verhältnis 1:1 betroffen. Am häufigsten ist der Befall der distalen und



Abb. 9.9. Daktylitis der Hand mit diffuser Fingerschwellung bei Psoriasisarthritis (Zeidler et al.: Interdisziplinäre Rheumatologie. Springer, Berlin 2001)



Abb. 9.10. Mutilierender Typ einer Psoriasisarthritis (Braun-Falco et al.: Dermatologie und Veneralogie. Springer, Berlin 2005)

proximalen Interphalangealgelenke und der Metatarsophalangealgelenke an Händen und Füßen, meistens kombiniert mit psoriatischen Nagelveränderungen (punktgroße Vertiefungen, rötlich-braune Verfärbungen, Onychodystrophie). Manchmal kommt es zur Entzündung aller Gelenke eines Finger- oder Zehenstrahls (Daktylitis), der dann wurstförmig verdickt erscheint (Abb. 9.9). Infolge Zerstörung des gelenknahen Knochens kann eine Arthritis mutilans einzelner Finger oder Zehen resultieren (Abb. 9.10), die über den Gelenken Hautfalten aufweisen und sich teleskopartig auf die frühere Länge strecken lassen. Die relativ seltene Oligoarthritis der großen Gelenke tritt oft zusammen mit der Arthritis eines Interphalangealgelenkes auf.

Symmetrische Polyarthritis: Frauen erkranken doppelt so häufig wie Männer. Das klinische Bild ist von dem der rheumatoiden Arthritis nicht zu unterscheiden. Der Rheumafaktortest fällt jedoch negativ aus.

Spondylarthritis: Bis zu 30% der Psoriasispatienten, überwiegend die männlichen, haben eine nicht selten asymptomatische Sakroiliitis, mit oder ohne Beteiligung der peripheren Gelenke. Sie ist im Gegensatz zur AS oft einseitig und kann mit einer Spondylitis assoziiert sein, die sich häufiger als bei der AS in der **HWS** etabliert. Ein **Unterscheidungsmerkmal** ist die Form der **Syndesmophyten,** die bei der Psoriasisspondylitis als **Parasyndesmophyten** bezeichnet werden, weil sie als grobe Spangen von den Wirbelkörpern ausgehen und vor den Bandscheiben verlaufen. Zur spondylitischen Variante der Arthritis psoriatica gehören wie bei der AS **Enthesopathien** an zahlreichen **Ansatzstellen** von **Sehnen** und **Bändern.**

Außerdem wird bei Patienten mit **Psoriasisarthritis** eine **Augenbeteiligung** beobachtet, bei 20% eine Konjunktivitis und bei 7% eine vordere Uveitis.

Diagnostik. Sie ergibt sich aus dem Zusammentreffen der Gelenksymptome mit der Psoriasis, die aber an versteckter Stelle lokalisiert sein kann (Kopfhaar, Nabel).

Laborbefunde: Blutsenkung und CRP reflektieren den Grad der entzündlichen Aktivität. Die Immunglobulinkonzentrationen sind normal. Der Rheumafaktor ist im Allgemeinen negativ, jedenfalls nicht häufiger positiv als in der normalen Bevölkerung. Den **Marker HLA-B27** findet man bei 50% der Patienten mit Psoriasisspondylitis.

Therapie und Prognose. Die Arthritis psoriatica spricht auf die üblichen antirheumatischen Mittel gewöhnlich unbefriedigend an. Mit den **TNF-α-Antagonisten Etanercept** und **Infliximab** wurden hochwirksame Substanzen gefunden. Hautläsionen und Arthritis sprechen eindrucksvoll an. Auch Patienten mit lange bestehender Krankheit und Resistenz gegen andere Mittel wurden erheblich gebessert. Dosierungen und Nebenwirkungen wurden bei der AS (► Kap. 9.1.3) angegeben. Ob auch die Progredienz aufgehalten wird, bleibt abzuwarten.

In leichteren Fällen ist mit den **NSAID** auszukommen. Bei **akuten Schüben** sind **Glukokortikoide** indiziert. Zum Einsatz kommen auch **Methotrexat** und **Sulfasalazin.**

Arthritis bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Gelenkentzündungen sind die häufigste extraintestinale Komplikation des **Morbus Crohn** (Enteritis regionalis) und der **Colitis ulcerosa.** Sie befallen die peripheren Gelenke oder das Achsenskelett.

Periphere Arthritis

Bei 9–20% der Patienten kommt es während eines Schubes der Darmerkrankung zu einer akuten Oligo- oder Polyarthritis, die auch migratorisch verlaufen kann. Betroffen sind hauptsächlich **Knie-, Knöchel-, Ellbogen** und **Handgelenke,** die anschwellen und schmerzen. In leichten Fällen treten nur Arthralgien auf. Gewöhnlich bildet sich die Arthritis innerhalb von 6 Monaten zurück und hinterlässt keine Destruktionen. Männer und Frauen erkranken gleich häufig. Eine Assoziation mit dem HLA-B27 besteht nicht. Die Synovialflüssigkeit enthält reichlich segmentkernige Leukozyten aber keine Bakterien. Therapeutisch wirksam sind die gleichen Mittel wie gegen die Darmerkrankung (Glukokortikoide, Sulfasalazin, Kolektomie). Auch nichtsteroidale Antiphlogistika lindern die Symptome, sollten jedoch wegen ihrer gastrointestinalen Nebenwirkungen mit Vorsicht eingesetzt werden, sicherheitshalber in Kombination mit Misoprostol.

Spondylarthritis

Der Wirbelsäulenbefall betrifft überwiegend das männliche Geschlecht, ist in 50–75% der Fälle HLA-B27-assoziiert und korreliert nicht mit der Aktivität der Darmentzündung. Er kann den intestinalen Symptomen vorausgehen und nach Remission der Darmerkrankung fortschreiten. Bei etwa 25% der Patienten entwickelt sich eine im Röntgenbild nachweisbare Sakroiliitis, die klinisch nicht selten stumm bleibt, ansonsten aber die krankheitstypischen Rückenbeschwerden hervorruft und bei manchen Patienten in eine ankylosierende Spondylarthritis übergeht. Hüft- und Schultergelenke können mitbetroffen sein, auch Enthesopathien kommen vor. Die Abgrenzung gegen die idiopathische AS kann vor dem Auftreten der intestinalen Manifestationen schwierig sein. In der Therapie müssen einerseits die Nebenwirkungen der nichtsteroidalen Antiphlogistika auf den Magen-Darm-Trakt, andererseits die nachteiligen Steroideffekte auf die Wirbelsäule beachtet werden. Wahrscheinlich sind auch hier TNF-α-Antagonisten nützlich.

Reaktive Arthritis (Reiter-Syndrom)

Definition. Reaktive Spondylarthropathie, Konjunktivitis und Urethritis nach bestimmten gastrointestinalen und urogenitalen Infektionen.

Vorkommen und Häufigkeit. Die Inzidenzrate wird auf 30 Fälle pro 100.000 Einwohner geschätzt. Das Erkrankungsalter liegt meistens zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Die Häufigkeit des Reiter-Syndroms beträgt nach Chlamydienurethritiden 1%, nach Darminfektionen mit Shigellen, Salmonellen und Camphylobacter 2–3%, nach Yersiniosen bis zu 33%. Auf dem venerischen Weg erkranken überwiegend Männer, auf dem enteralen beide Geschlechter ungefähr im Verhältnis 1:1. Von den HLA-B27-positiven Patienten befällt das Reiter-Syndrom immer nur eine Minderheit, was bei den Betroffenen auf zusätzliche disponierende Faktoren schließen lässt.

Ätiologie und Pathogenese. Das Reiter-Syndrom ist eine postinfektiöse Systemkrankheit mit sterilen entzündlichen Organmanifestationen, die sich von anderen Krankheiten dieses Typs durch eine enge Assoziation mit dem HLA-B27 unterscheidet. **Exogene Verursacher** sind entweder **Darminfektionen** durch Shigellen, Salmonellen, Yersinien, Camphylobacter und C. difficile oder **venerische Infektionen** durch Chlamydia trachomatis und bisher nicht identifizierte Erreger. Anscheinend disponieren das HLA-

B27 und strukturverwandte HLA-B-Allele, die bei HLA-B27-negativen Patienten gefunden wurden, zu einer ungewöhnlichen Immunantwort auf die genannten Erreger. Sie könnten als spezifische antigenpräsentierende Moleküle dem Immunsystem besondere Erregerproteine zugänglich machen, aber auch Angriffspunkt einer Kreuzreaktion antibakterieller Immunglobuline sein. Einige Untersucher haben in der Synovialis persistierende Antigene von Chlamydien, Yersinien und Salmonellen nachgewiesen, die vielleicht eine lokale Immunreaktion unterhalten. Definitives ist über den immunpathogenetischen Mechanismus des Reiter-Syndroms nicht bekannt.

Klinik. In über 80% der Fälle tritt das Reiter-Syndrom innerhalb von 30 Tagen nach den ersten Symptomen der infektiösen Vorerkrankung auf, die zu diesem Zeitpunkt in der Regel schon abgeklungen ist. Ein Erregernachweis ist dann meistens nicht mehr möglich. Manchmal, insbesondere bei Rezidiven, verläuft die triggernde Infektion so blande, dass der Patient sie nicht registriert. Auch der postinfektiöse Entzündungsprozess erreicht unterschiedliche Schweregrade und bleibt häufig auf die Gelenke beschränkt. In diesen Fällen spricht man von einer HLA-B27-assoziierten reaktiven Arthritis. Sie lässt sich nur bei typischer Vorerkrankung als inkomplettes Reiter-Syndrom identifizieren.

9

Das **klassische Reiter-Syndrom** setzt plötzlich ein mit Krankheitsgefühl, Schwäche und Fieber. Die **3 Kardinalsymptome** sind:

- Der **Gelenkbefall**, der im Vordergrund steht und in Form einer **akuten Monoarthritis** oder **asymmetrischen Oligoarthritis** mit bevorzugter Lokalisation an Knie-, Sprung- und Vorfußgelenken auftritt. Hand- und Fingergelenke können ebenfalls betroffen sein. Nicht selten zeigt die Arthritis migratorischen Charakter. Sie ist sehr schmerzhaft und geht oft mit Ergussbildung einher. Bei einem Drittel der Patienten kommt es zur Sakroiliitis mit tiefsitzenden Rückenschmerzen, die nach häufigen Rezidiven in eine ankylosierende Reiter-Spondylitis übergehen kann. Letztere unterscheidet sich von der primären AS durch atypische Syndesmophyten. Neben den Gelenkmanifestationen weisen 5–20% der Kranken Enthesopathien (Fersen- oder Sitzbeinschmerz), Tendovaginitiden oder Bursitiden auf.
- Die Symptome der **Urethritis** sind Dysurie, Ausfluss und Hämaturie. Bei den venerisch übertragenen Fällen geht sie von einer bakteriellen in eine unspezifische Urethritis über. Als urogenitale Vorerkrankung kommt bei Männern eine Prostatitis, bei Frauen eine Zervizitis vor.
- Am **Auge** manifestiert sich der Entzündungsprozess überwiegend als benigne beidseitige mukopurulente **Konjunktivitis.** In schweren Fällen von Reiter-Syndrom mit rezidivierender Arthritis und Sakroiliitis kann eine vordere Uveitis mit Hypopyon und intraokulären Hämorrhagien auftreten.

Außer den 3 Kardinalsymptomen kommen bei 5–13% der Patienten **EKG-Veränderungen** (Arrhythmien, verlängertes AV-Intervall) vor, die auf karditische Läsionen hinweisen. In einigen Fällen entsteht eine Aorteninsuffizienz. Das durch Shigellen und urogenitale Infektionen verursachte Reiter-Syndrom geht bei 23% der Patienten mit einer Balanitis circumscripta einher, bei 2–10% mit oralen Ulzera, die sich auch nach Camphylobacter-Infektionen bilden. In etwa 12% der Fälle von venerisch übertragenem Reiter-Syndrom sieht man psoriasiforme, pustulöse Hautveränderungen, vorwiegend an Handflächen und Fußsohlen.

Diagnostik. Das Reiter-Syndrom gibt sich durch eine der typischen Vorerkrankungen und das klinische Bild zu erkennen. Manche Erreger sind im Gelenkpunktat nur mit der PCR oder mit einem Enzym-Immunassay (Toxine des C. difficile) nachzuweisen.

Laborbefunde: In der Akutphase sind Blutsenkung und C-reaktives Protein erhöht. Der Rheumafaktor-Test ist negativ. Das HLA-B27 findet man in 60–90% der Fälle, bei spondylitischen Läsionen fast immer. Die stets sterilen Gelenkpunktate enthalten vermehrt Granulozyten.

Erregernachweis: Der Nachweis von Chlamydia trachomatis im Harn (Kultur, Antigennachweis) und pathogener Enterobakterien im Stuhl (kulturell) sollte in jedem Fall versucht werden. Zuverlässiger lassen sich die Erreger durch erhöhte Antikörpertiter im Serum erfassen.

Biopsie: Die Synovialisbiopsie ergibt unspezifische leukozytäre Infiltrate und im Gegensatz zur rheumatoiden Arthritis keine Hyperplasie der äußeren Zellschicht.

Differenzialdiagnosen. Auszuschließen sind vor allem eine **gonorrhoische Arthritis** (durch Erregernachweis im Urin oder Gelenkpunktat) und eine **Arthritis psoriatica**, die sich überwiegend an den oberen Extremitäten manifestiert, aber auch HLA-B27-positiv ist. Durch Untersuchung der Gelenkflüssigkeit ist eine **Kristallathropathie** (Gicht, Pseudogicht) auszuschließen.

Therapie. Mittel der Wahl gegen die rheumatische Entzündung ist **Indomethacin** (3×25–50 mg/Tag). Alternativ kommen andere **nichtsteroidale Antiphlogistika**, in refraktären Fällen Methotrexat, Azathioprin oder Sulfasalazin zum Einsatz. Bei Befall **einzelner Gelenke** bieten sich lokale **Steroidinjektionen** an. Eine systemische Steroidtherapie bleibt schweren Fällen vorbehalten. **Krankengymnastik** und **physikalische Maßnahmen** gehören selbstverständlich ins therapeutische Programm.

Der Nutzen einer Antibiotikatherapie ist bisher nicht gesichert. Nachgewiesene Erreger wird man in jedem Fall gezielt ausschalten. Beim Chlamydia-induziertem Reiter-Syndrom scheinen Tetrazykline die Arthritis zu bessern. Am besten sprechen diese Erreger auf Clarithromycin an, das deshalb einen Therapieversuch wert ist.

Verlauf. Das Krankheitsbild entwickelt sich gewöhnlich während einer Periode von rund 3 Wochen. Bei 70% der Patienten bilden

sich die klinischen Erscheinungen innerhalb von 6 Monaten vollständig zurück, bei 15% dauern sie länger als ein Jahr an. Rezidive der Arthritis und Enthesopathie kommen bei mehr als 50% der Patienten vor. Nicht immer gehen ihnen Reinfektionen voraus. Am häufigsten ist der erneute Chlamydienbefall, gegen den die Erstinfektion erfahrungsgemäß keine anhaltende Immunität hinterlässt. In 16% der Fälle entwickeln sich destruktive Gelenkläsionen oder eine Spondylitis mit entsprechenden radiologischen Befunden. Bei 5–10% der Patienten bleiben schwere Fußdeformierungen zurück. Eine ungenügend oder zu spät behandelte Uveitis kann zur Erblindung führen.

9.1.5 Rheumatisches Fieber

Definition. Systemische Immunkrankheit nach einer durch A-Streptokokken verursachten Pharyngitis mit Fieber, Polyarthritis, Karditis, Chorea, subkutanen Knötchen und Erythema marginatum.

Vorkommen und Häufigkeit. In den westlichen Industrieländern ist die Inzidenz des rheumatischen Fiebers während der letzten Jahrzehnte auf annähernd 5 Fälle pro 100.000 Einwohner gesunken. Gründe dafür sind die Verbesserung der sozialen und hygienischen Verhältnisse, der Antibiotikaeinsatz bei Halsinfekten, aber wohl auch ein qualitativer Erregerwandel. Einige neuere Endemien in den USA wurden durch die mukoiden M-Typen 3 und 18 hervorgerufen. Der Häufigkeitsgipfel des rheumatischen Fiebers liegt zwischen dem 4. und 9. Lebensjahr. Auch ältere Kinder und junge Erwachsene erkranken relativ oft, über 45-Jährige äußerst selten. Wer ein rheumatisches Fieber durchgemacht hat, muss nach erneuten Streptokokkeninfekten mit Rezidivquoten der rheumatischen Entzündung bis zu 50% rechnen, ein Zeichen für die besondere Anfälligkeit der Erkrankten, die eine konsequente antibiotische Sekundärprophylaxe notwendig macht.

Ätiologie und Pathogenese. Von den über 60 Serotypen der A-Streptokokken, die man nach den Antigenen ihrer M-Proteine unterscheidet, haben sich mit wenigen Ausnahmen nur die M-Typen 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19 und 24 als rheumatogen erwiesen. Dabei muss die Infektion über die pharyngeale Eintrittspforte erfolgen. Die Beobachtung, dass nach einer Streptokokkenangina nur 3% der Menschen ein rheumatisches Fieber bekommen, lässt auf eine individuelle Disposition zu dieser Komplikation schließen. Genetische Faktoren allein können nicht ausschlaggebend sein, da von eineiigen Zwillingen lediglich 20% konkordant erkranken. Ob bestimmte HLA-Subtypen zur Anfälligkeit beitragen, ist noch ungeklärt. Bisher fiel nur eine Assoziation des rheumatischen Fiebers mit einigen HLA-unabhängigen B-Zellantigenen auf. Die rheumatische Entzündung beginnt 2–5 Wochen nach dem Streptokokkeninfekt und ist zweifellos auf die Immunantwort des Körpers zurückzuführen. Diese richtet sich primär gegen Antigene der Streptokokken, doch lassen sich in den Gewebeläsionen keine Streptokokkensubstanzen als Reaktionspartner von Antikörpern und Immunzellen nachweisen. Diverse Streptokokkenantikörper reagieren jedoch mit körpereigenen Strukturen im Myokard (Myosin, Sarkolemm), im Herzklappengewebe und im Zytoplasma subthalamischer Neurone, so dass als pathogenetischer Mechanismus des rheumatischen Fiebers eine immunologische Kreuzreaktion anzunehmen ist, die auf molekularer Mimikri von Körpersubstanzen und bestimmten Streptokokkenantigenen beruht. Unklar ist noch, warum der rheumatische Entzündungsprozess manchmal weiterschwelt, nachdem die akuten Erscheinungen abgeklungen und alle Streptokokken eliminiert worden sind. In diesen Fällen könnten versteckte Streptokokkenantigene, die sich dem Nachweis durch Immunfluoreszenz entziehen, weiter stimulierend wirken oder Autoimmunreaktionen in Gang gesetzt worden sein. Zunächst hat die rheumatische Entzündung exsudativen Charakter mit Ödemen und interstitiellen, überwiegend lymphozytären Infiltraten. Etwas später entwickeln sich im Gewebe die typischen Aschoff-Knötchen, herdförmige Infiltrate aus Lymphozyten, Monozyten und zum Teil mehrkernigen Makrophagen, die ein fibrinoid-nekrotisches Material umschließen und in Vernarbung übergehen.

Klinik. Die **Organmanifestationen** des rheumatischen Fiebers treten **kombiniert oder einzeln** auf und erreichen **unterschiedliche Schweregrade**. In seltenen Fällen kommt es nach einer Streptokokkenangina nur zu einem Zweitfieber ohne sonstige klinische Symptome. Bei Rezidivinfekten kann die Pharyngitis relativ blande verlaufen und der Temperaturanstieg gering sein.

Polyarthritis

Etwa Dreiviertel der Patienten erkranken an einer rheumatischen Gelenkentzündung. Sie beginnt stets akut und zeigt oft migratorischen Charakter, indem sie ein Gelenk nach dem anderen befällt. Betroffen sind vorwiegend Knie-, Fuß-, Ellbogen- und Handgelenke. Die Arthritis führt zu sehr schmerzhaften Schwellungen und starker Bewegungseinschränkung der Gelenke, klingt aber in wenigen Wochen spontan ab und hinterlässt keine Deformierungen. In manchen Fällen treten nur wandernde Arthralgien auf, die bald vorübergehen. Rezidive des rheumatischen Fiebers verlaufen oft ohne signifikante Gelenkbeteiligung, gehen aber fast immer mit einem karditischen Schub einher.

Karditis

Bei 40–50% der Patienten greift der rheumatische Entzündungsprozess auf das Herz über und erfasst alle Wandschichten, auch wenn das klinisch nicht immer deutlich wird. In schweren Fällen sind sämtliche Zeichen der Pankarditis vorhanden. Die **Myokarditis** manifestiert mit Tachykardie, Dilatation der Ventrikel und Insuffizienzzeichen, die **Endokarditis,** die hauptsächlich eine Valvulitis ist, mit Klappenfehlersymptomen. Oft sind die klinischen Erscheinungen der Karditis so diskret, dass sie erst retrospektiv diagnostiziert wird, nachdem sich ein ausgeprägtes Vitium ent-

wickelt hat. Ausführlich wird die rheumatische Karditis im Kardiologiekapitel beschrieben (▶ Kap. 1.11.1).

Subkutane Knötchen

Während der aktiven Phase des rheumatischen Fiebers treten bei 7–21% der Patienten an druckbelasteten Stellen (Hinterkopf, Streckseiten der Arme und Knie, Knöchelregion, Rücken) indolente, derbe, gut verschiebliche subkutan gelegene Rheumaknoten auf, die histologisch von den bei der rheumatoiden Arthritis vorkommenden nicht zu unterscheiden sind. Sie werden vor allem bei Kindern mit prolongierter rheumatischer Karditis angetroffen und bilden sich erst im Laufe einiger Wochen vollständig zurück.

Erythema marginatum

Der bei 1–2% der Patienten an den Oberarmen und am Stamm vorkommende Hautausschlag ist ein zwar seltenes, aber charakteristisches Zeichen des rheumatischen Fiebers, das in Zweifelsfällen die Diagnose sichert. Es handelt sich um nicht juckende, blassrote Flecken mit einem girlandenförmigen, intensiv roten Rand, die auf Druck erblassen. Das Erythema marginatum kann über einige Monate rezidivieren, wenn bereits alle anderen Zeichen rheumatischer Aktivität verschwunden sind und steht einer Mobilisierung der Patienten nicht im Wege.

Chorea (Sydenham)

Diese sehr selten gewordene neurologische Manifestation des rheumatischen Fiebers tritt erst nach einer Latenzzeit von 1–6 Monaten und niemals gleichzeitig mit der Polyarthritis auf. Die Entzündungsparameter Blutsenkung und CRP sind meistens schon wieder normal. Als weitere rheumatische Manifestation besteht in 25% der Fälle eine Mitralstenose. An der Chorea erkranken in der Regel nur Kinder und Jugendliche, nach der Pubertät ausschließlich die Mädchen. **Initialsymptome** sind **Müdigkeit, psychische Labilität, Reizbarkeit** und eine gewisse **Zappeligkeit.** Danach kommt es zu den typischen unwillkürlichen, plötzlich einschießenden, ausfahrenden und ziellosen, choreiformen Bewegungen, die alle Muskeln erfassen können. Betroffen sind vorwiegend Gesicht (Grimassieren, Schmatzen), Arme und Beine. Willkürliche Bewegungsabläufe wie Sprechen und Schreiben können erheblich gestört sein. Die Chorea verliert allmählich an Intensität. Sie dauert 5–15 Wochen, nur selten länger als 2 Jahre und heilt ohne Spätfolgen ab.

Diagnostik.

Laboruntersuchungen

Bestimmung des Aktivitätsgrades: Zeichen der rheumatischen Aktivität sind Blutsenkungsbeschleunigung, erhöhte CRP-Werte, α2-Globulinvermehrung im Serumelektropherogramm und Leukozytose. Im Verlauf kann sich eine normochrome Anämie entwickeln.

Diagnostische Tests: Zum Nachweis der vorausgegangenen Streptokokkeninfektion bestimmt man im Patientenserum die **Antikörper gegen verschiedene Streptokokkensubstanzen:** Antistreptolysin O, Antihyaluronidase, Antistreptolysin, Anti-DPNase und Anti-DNAse B. Während die Anzüchtung der A-Streptokokken vom Rachenabstrich bei Ausbruch des rheumatischen Fiebers nur selten gelingt, hat die Antikörperproduktion zu diesem Zeitpunkt schon ihr Maximum erreicht. Man findet deshalb stets erhöhte Antikörpertiter, die in den folgenden Monaten schnell und danach langsam weiter sinken. Der Titerabfall ist ein wichtiges Kriterium für eine frische Infektion. Am häufigsten wird der **Antistreptolysin-O-Titer** bestimmt. Seine obere Normgrenze liegt bei 200 U/l. In Zweifelsfällen ist zusätzlich der **Antihyaluronidasetiter** (oberer Grenzwert 80 U/l) heranzuziehen. Bei einer **Chorea** empfiehlt sich die Bestimmung der **Anti-DNAse B**, da deren Titer langsamer zurückgeht als der des Antistreptolysin O.

Als **Screeningtest** eignet sich ein **kombinierter Antistreptokokken-Antikörpertest** (Streptozyme®), der Antikörper gegen mehrere Streptokokkenantigene erfasst. Sind bei wiederholter Untersuchung mit keiner Methode erhöhte Streptokokkenantikörper nachzuweisen, ist ein florides rheumatisches Fieber auszuschließen. In diesen Fällen kann eine der zahlreichen anderen Infektarthritiden (▶ unten) vorliegen oder eine akute Variante der rheumatoiden Arthritis, die gewöhnlich am positiven Rheumafaktortest zu erkennen ist.

Therapie.

Allgemeine Maßnahmen: Im akuten Stadium Bettruhe und Lagerung der betroffenen Extremitäten. Bei Karditis Bettruhe bis zur Normalisierung der Pulsfrequenz, danach weitgehende körperliche Schonung bis zum Rückgang der Entzündungsparameter (Blutsenkung, CRP, Leukozytenzahl).

Analgetische und antiphlogistische Therapie: Das Standardmedikament gegen Fieber, Schmerzen und Entzündung ist die Acetylsalicylsäure. Erwachsene erhalten 4–6 g/Tag, verteilt auf 4–5 Einzeldosen. Bei Unverträglichkeit kann man Erwachsenen andere nichtsteroidale Antirheumatika geben (Naproxen, Indometacin). Der therapeutische Effekt setzt schon nach 12–24 Stunden ein. Glukokortikoide sind bei isolierter Polyarthritis entbehrlich, bei Karditis indiziert (initial 40–120 mg Prednisonäquivalent in 3 Einzeldosen). Zu frühes Reduzieren oder Absetzen der Antiphlogistika kann zur Rückkehr des Fiebers und der Arthritis führen. Die Behandlungsdauer beträgt 4–10 Wochen.

Antibiotische Therapie: Das Mittel der Wahl zur Eradikation der A-Streptokokken ist Penicillin, gegen das β-hämolytische Streptokokken keine Resistenz entwickeln. Bakterizide Dosen müssen 10 Tage lang gegeben werden, auch bei negativem Rachenabstrich. Am sichersten ist die parenterale Applikation des Depotpräparates Benzathin-Penicillin G (Kinder 600.000 IE, Erwachsene 1.200000 IE/Tag i.m.). Exakte Einnahme vorausgesetzt, hat orales Penicillin V (4×250.000 IE/Tag auf leeren Magen) den gleichen Effekt. Bei Penicillinallergie sind Erythromycin und Sulfonamide akzeptable Alternativen.

Prophylaxe. Die **hohe Rezidivrate** des rheumatischen Fiebers macht eine **Dauerprophylaxe** gegen A-Streptokokken erforderlich. Dazu genügen monatlich eine i.m. Injektion von 1.200000 E Benzithin, Penicillin G oder 2×200.000 IE/Tag Penicillin V oral auf leeren Magen. Bei Penicillinallergie gibt man täglich in einer Dosis 1 g Sulfadiazin. Nach dem ersten Schub einer rheumatischen Karditis sollte die Penicillin-Prophylaxe bei Kindern bis zu ihrem 18. Lebensjahr, bei Erwachsenen während der nächsten 5 Jahre fortgesetzt werden. Der Antibiotikaschutz hat sich als sehr wirksam erwiesen. Sicherheitshalber ist er im späteren Leben bei Umgebungserkrankungen an Streptokokkenangina zu erneuern. Im Allgemeinen ist zur Rezidivprophylaxe nach dem ersten Krankheitsschub auch die Tonsillektomie angezeigt.

9.1.6 Infektiöse Arthritiden

Definition. Akute oder chronische Arthritiden durch in die Gelenke eindringende Krankheitserreger.

Lyme-Arthritis

Vorkommen und Häufigkeit. Infektionen mit B. Burgdorferi kommen in einigen Regionen Nordamerikas und in Europa nicht selten vor, hauptsächlich in den Sommermonaten. Bei etwa 20% der Infizierten beschränken sich die klinischen Manifestationen auf ein passageres Erythema migrans. An einer Borrelien-Arthritis erkranken in Nordamerika über 50% der Patienten, in Europa deutlich weniger. Betroffen sind alle Altersgruppen und beide Geschlechter gleich häufig.

Ätiologie und Pathogenese. Die erstmals 1975 in der Ortschaft Lyme (Connecticut) beobachtete Gelenkerkrankung wird durch die von **Zecken** (Ixodes ricinus, Ixodes dammini) **übertragene Spirochäte Borellia Burgdorferi** verursacht. An der Einstichstelle entsteht nach 3–32 Tagen als Frühreaktion ein Erythema migrans. Einige Tage oder Wochen später disseminiert der Erreger in viele Organe und Gewebe, darunter auch in die Gelenke. Im **Generalisationsstadium** können Kopfschmerzen, Fieber, wandernde Gliederschmerzen, sekundäre annuläre Hautläsionen, neurologischen Symptome (Meningitis, sensorische und motorische Radikuloneuropathien) und eine Karditis auftreten. Das Generalisationsstadium verläuft jedoch nicht selten stumm. Ihm folgt erst nach einer Latenzzeit von Monaten oder wenigen Jahren das **tertiäre oder Spätstadium** der Infektion, zu dessen Manifestationen die Lyme-Arthritis, neurologische Ausfallerscheinungen (Enzephalopathie mit Gedächtnisstörungen, axonale Polyneuropathie, Leukoenzephalitis) und die Acrodermatitis chronica atrophicans zählen. Die Immunantwort gegen die B. Burgdorferi kommt nur langsam in Gang, vermutlich wegen entzündungshemmender Substanzen im Zeckenspeichel. Zum Zeitpunkt des Gelenkbefalls haben die Spirochätenantikörper im Serum ihren höchsten Titer erreicht. Zugleich ist im Synovialisgewebe mit der PCR regelmäßig B.-Burgdorferi-DNA nachzuweisen, die unter der Therapie nach 2–4 Wochen verschwindet und deshalb für die Anwesenheit lebender Spirochäten spricht. Die Lyme-Arthritis dürfte somit durch eine im Gelenk ablaufende Immunreaktion gegen den Erreger entstehen.

Klinik. Der Schweregrad der Lyme-Arthritis variiert von subjektiven Gelenkbeschwerden über intermittierende Attacken von Gelenkschwellungen bis zur chronischen Synovitis (Abb. 9.11). Es kommen sowohl Mono- als auch und Oligoarthritiden vor. Befallen werden hauptsächlich die Kniegelenke, weniger häufig Kiefer-, Schulter-, Ellbogen-, Hand- und Fußgelenke, nur selten die kleinen Gelenke an Händen und Füßen. Die arthritischen Schübe können in monatelangem Intervallen über Jahre rezidivieren. Sie dauern mehrere Wochen oder einige Monate, gehen oft mit starker Ergussbildung, aber nur moderaten Schmerzen einher und klingen allmählich ab. In wenigen Fällen entwickelt sich eine chronische Entzündung großer Gelenke mit Knorpel- und Knochenerosionen.

Diagnostik. Auf eine Lyme-Arthritis weisen mono- oder oligoartikulärer Befall großer Gelenke, insbesondere des Kniegelenkes, Exposition in einem Endemiegebiet, Zeckenstich und ein vorausgegangenes Erythema migrans hin. Zur Bestätigung der Diagnose genügt in der Regel der positive serologische Befund. Letzte diagnostische Sicherheit gibt ein positiver PCR-Test auf B.-Burgdorferi-DNA in der Gelenkflüssigkeit.

Laborbefunde: Im Gelenkpunktat werden 500–110.000 Zellen/mm^3 Zellen gefunden, überwiegend Segmentkernige. Auch bei großen Gelenkergüssen können Blutsenkung und Leukozyten im Blut normal sein. Die Tests auf Rheumafaktoren und ANA sind



Abb. 9.11. Rechtsseitige Lyme-Arthritis bei einem 35-jährigen Mann (aus Huppertz u. Krause. Internist 2/2003)

negativ. Positiv ist der ELISA-Test auf IgG-Antikörper gegen B. Burgdorferi. Er bedarf wegen möglicher falsch-positiver Resultate der Kontrolle durch Westernblotting. Für einen positiven IgG-Blot müssen mindestens 5 der möglichen 10 IgG-Banden Reaktivität zeigen.

Therapie. Sie ist abhängig vom Stadium der Borreliose:

Primärinfektion (Erythema migrans): Doxycyclin 2×100 mg/Tag per os für 10 Tage. Bei Kindern statt dessen Amoxicillin 4×500 mg/Tag per os für 10 Tage; bei Penicillinallergie 2×500 mg/Tag Cefuroxim per os für 10 Tage.

Generalisationsstadium: Wie bei Primärinfektion, jedoch für 20–30 Tage.

Lyme-Arthritis: Mittel der Wahl Ceftriaxon 1×2 g/Tag als intravenöse Kurzinfusion für 10 Tage. Alternativ, aber gegen Neuroborreliose weniger zuverlässig, 1-mal tgl. 10–20 Mill. IE intravenöses Penicillin G für mindestens 10 Tage. Die Lyme-Arthritis spricht auch auf orales Doxycyclin (30 Tage 2×100 mg/Tag) und auf orales Amoxicillin (30 Tage 4×500 mg/Tag) an, die Neuroborreliose nur in 50% der Fälle.

9

Verlauf. In den meisten Fällen bildet sich die Lyme-Arthritis 1–2 Monate nach der Antibiotikatherapie definitiv zurück. Auch Spontanheilungen sind möglich, doch droht unbehandelten Patienten eine nachfolgende Neuroborreliose, da die Infektion nicht beseitigt ist. Bei einem kleinen Prozentsatz der Therapierten bleibt über Monate oder Jahre hinweg eine persistierende Arthritis bestehen, obwohl der Test auf B.-Burgdorferi-DNA im Gelenkpunktat negativ geworden ist. Die meisten dieser Patienten sind entweder HLA-DR4-positiv oder bilden Antikörper gegen das Borrelien-Antigen OspA. Beide Faktoren scheinen zu einer sekundären Autoimmunarthritis zu disponieren. An Therapiemöglichkeiten verbleiben für die antibiotikaresistenten Fälle nichtsteroidale Antiphlogistika, intraarterielle Steroidinjektionen oder eine arthroskopische Synovektomie.

Gonokokken-Arthritis

Zur Arthritis kommt es bei der Gonorrhö durch eine hämatogene Gonokokkeninfektion der Gelenke, die in unbehandelten Fällen vom primären genitalen, rektalen oder oropharyngealen Krankheitsherd ausgeht. Frauen erkranken häufiger als Männer, weil sie das Initialstadium der Gonorrhö weniger leicht wahrnehmen. Die disseminierte Gonokokkeninfektion beginnt meistens mit leichtem Fieber, wandernden Arthralgien, einer Polyarthritis an den Interphalangealgelenken der Hände und Füße und oft mit einem papulösen, vesikulären oder pustulösen Hautausschlag. Zu diesem Zeitpunkt sind die urogenitalen Symptome trotz positiver Urethraabstriche bei vielen Patienten schon abgeklungen. Der bakteriämischen Phase folgt eine lokalisierte Mono- oder Oligoarthritis (Abb. 9.12), bevorzugt in den Hand-, Knie- und Sprunggelenken, die mit Rötung, Schwellung und Schmerzen einhergeht. Im Gelenkpunktat findet man eine deutliche Zellvermehrung, aber nur bei 30% Gonokokken. Wahrscheinlich tragen Immunkomplexe zu Pathogenese der Arthritis bei. Der mikroskopische oder kulturelle Erregernachweis und damit die Sicherung der Diagnose gelingt am zuverlässigsten aus dem Harnröhren- bzw. Zervixabstrich, häufig auch in den Hautläsionen und während der Bakteriämie in der Blutkultur. Die Behandlung erfolgt mit Ceftriaxon (1 g/Tag i.v. für 10 Tage). In therapieresistenten Fällen ist an eine Begleitinfektion mit Chlamydia trachomatis zu denken, die auf Clarithromycin anspricht.



Abb. 9.12. Gonokokkenarthritis mit Tendosynovitis und Daktylitis (aus Zeidler et al.: Interdisziplinäre klinische Rheumatologie. Springer, Berlin 2001)

Nichtgonorrhoische septische Arthritiden

Ätiologie und Pathogenese. Die Krankheitserreger sind bei 75% der Patienten grampositive Kokken (Staphylococcus aureus, Pneumokokken, β-hämolytische Streptokkoken der Gruppe A, Streptococcus viridans, Staphylococcus epidermidis), bei 20% gramnegative Bakterien (Pseudomonas aeruginosa, Hämophilus influenzae u.a.). **Dispositionen** zur septischen Arthritis sind: **Kindesalter, alle Formen der Immunschwäche, Alkoholismus, Drogenmissbrauch** (durch Einschleppung von Erregern), **Vorschädigung der Gelenke** durch Traumen oder chronische Arthritis. Die Gelenkinfektion erfolgt hämatogen oder direkt (Arthroskopie, offene Traumen), begünstigt durch die starke Vaskularisierung der Synovialis. Das Fehlen einer Basalmembran erleichtert den Übertritt der Keime in die Gelenkhöhle. **Infektionsquellen** können **eiternde Hautläsionen, Infektionen** des **Nasen-Rachen-Raumes**, des **Urogenitalsystems** und des **Darmtraktes** sein. Der Entzündungsprozess im Gelenk wird durch Bakterientoxine ausgelöst und durch lokale Immunreaktionen verstärkt.

Klinik. Die septische Arthritis tritt in der Regel als Monoarthritis auf und befällt hauptsächlich Knie- und Hüftgelenke, gelegentlich auch Schulter-, Ellbogen-, Hand- oder Fußgelenke, aber nur

selten die Interphalangealgelenke. Das Krankheitsbild variiert mit dem Erreger. Die Monoarthritis durch grampositive Kokken beginnt akut mit Fieber, schlechtem Allgemeinbefinden und einer äußerst schmerzhaften, die Beweglichkeit einschränkenden Gelenkschwellung, während eine Gelenkinfektion mit gramnegativen Bakterien eher indolent verläuft und deshalb oft erst nach einigen Wochen diagnostiziert wird.

Diagnostik.
Laborbefunde: Das trübe bis eitrige **Gelenkpunktat** enthält über 100.000 Leukozyten pro mm^3 (>90% Neutrophile). Der **Erregernachweis im Ausstrich** gelingt bei grampositiven Kokken in 75–90%, bei gramnegativen Bakterien in 50% der Fälle. Die genaue Diagnose ergeben sich aus der aeroben und anaeroben Bakterienkultur. Gleichzeitig sind **Blutkulturen** anzusetzen.

Röntgen: Radiologische Veränderungen wie Erosionen an den Gelenkflächen und juxtaartikuläre Osteoporose treten erst **nach einigen Wochen** auf.

Ein **osteomyelitischer Ausgangsherd** ist dagegen **gleich nachweisbar,** evtl. nur mittels **CT** oder **MRT.**

Therapie. Zur Verhinderung von Destruktionen ist unverzüglich mit einer parenteralen **erregerspezifischen Antibiotikatherapie** zu beginnen, die bei Streptokokkenarthritis 10–14 Tage, bei Staphylokokken- und gramnegativer Arthritis 3–6 Wochen dauert. Bei fortbestehender Gelenkschwellung sind nach 3 Tagen zusätzlich Entlastungspunktionen oder Drainagen und Spülungen erforderlich. In der **akuten Entzündungsphase** wird das **Gelenk ruhig gestellt** und zwecks Abschwellung **gekühlt**. Zur **Schmerzstillung** und Entzündungshemmung gibt man **nichtsteroidale Antiphlogistika**.

Verlauf. Die Streptokokkenarthritis heilt gewöhnlich folgenlos ab, während sich an eitrige Arthritiden durch Staphylokokken oder gramnegative Bakterien über längere Zeit sterile Arthritiden anschließen können, die den Heilungsprozess verzögern. Bleibende Gelenkschäden treten vor allem bei verspätetem Einsatz der Antibiotika auf.

Chronische bakterielle Monoarthritiden

Tuberkulöse Arthritis

Selten gewordene Komplikation der Tuberkulose. Entsteht durch Reaktivierung eines ruhenden hämatogenen Gelenkherdes oder durch Übergreifen einer tuberkulösen Osteomyelitis. Die primäre Lungentuberkulose ist zu diesem Zeitpunkt gewöhnlich schon inaktiv. Von der tuberkulösen Monoarthritis werden am häufigsten die gewichttragenden Hüft- und Kniegelenke befallen, von einer Spondylitis ausgehend auch die kleinen Wirbelgelenke. In der Synovialis entwickelt sich ein spezifisches Granulationsgewebe mit Riesenzellen, das auf die periartikulären Strukturen und auf den gelenknahen Knochen übergreift.

Klinik. Der Gelenkprozess beginnt schleichend mit langsam zunehmenden lokalen Schmerzen ohne Fieber und Allgemeinsymptome. Die Diagnose wird deshalb oft erst nach Wochen gestellt.

Diagnostik. Die **Röntgenbilder** zeigen eine **subchondrale Osteoporose** und **periartikuläre Knochendestruktionen** mit reaktiver Periostverdickung.

Das **Gelenkpunktat** enthält 1000 bis >100.000 Leukozyten pro mm^3, überwiegend Neutrophile. Säurefeste Stäbchen sind in den Ausstrichen selten, in der Kultur fast regelmäßig nachzuweisen. Sicherer Nachweis mittels PCR.

Therapie. Sie erfolgt mit einer Kombination **antituberkulöser Mittel**.

Mykotische Arthritis

Chronische indolent verlaufende Monoarthritiden granulomatösen Charakters kommen bei Kokzidioidomykose, Kryptokokkose und Sporotrichose vor. Sie befallen hauptsächlich Knie- und Hüftgelenke. In 50% der Fälle ist ein osteomyelitischer Ausgangsherd vorhanden. Akute Arthritiden werden im Disseminationsstadium der Blastomykose und der Candidiasis beobachtet.

Diagnostik. Die **Diagnose** wird durch die Synovialisbiopsie und die kulturelle Untersuchung des Gelenkpunktats gestellt.

Therapie. Drainage, Spülung, antifungale Mittel je nach Pathogenese. Zusätzlich Instillation von Amphothericin B.

Virale Arthritiden

Arthralgien und Arthritiden sind ein **Begleitsymptom** zahlreicher **Viruskrankheiten.** Sie treten in der Regel im Prodromalstadium oder bei Krankheitsbeginn auf, setzen akut ein und heilen gewöhnlich nach wenigen Wochen ab. Bei chronischen Virusinfektionen kann es über längere Zeit zu wiederholten arthritischen Schüben kommen. Die Gelenkentzündung entsteht teils durch direkte Infektion des synovialen Gewebes, teils durch zirkulierende oder lokal gebildete Immunkomplexe, die sich im Gelenk niederschlagen und das Komplementsystem aktivieren.

Hepatitis B

Im **Prodromalstadium** sowohl der ikterischen als auch der anikterischen Hepatitis B erkranken 10–25% der Patienten an **Arthralgien** oder einer **symmetrischen Arthritis,** die vorwiegend die **kleinen Gelenke der Hände** und die **Kniegelenke** befällt. Die Gelenkmanifestationen gehen oft mit leichtem Fieber und einem urtikariellen oder makulopapulösen Hautausschlag einher. Sie bilden sich nach dem Ausbruch der Gelbsucht gewöhnlich schnell zurück und hinterlassen keine Destruktionen. Für die Arthritis sind komplementfixierende Komplexe aus HBsAg und anti-HBsAg verantwortlich.

Bei den **chronischen aktiven Verlaufsformen** der **Hepatitis B** können solche Immunkomplexe infolge persistierender viraler Antigenämie laufend weiter entstehen und über lange Zeit per-

manente oder **rezidivierende Arthralgien** und **Arthritiden** verursachen.

Röteln und Rubella-Vakzine

Die Infektion mit dem Rötelnvirus oder den Vakzinestämmen führt oft zu **rheumatischen Manifestationen.** Anscheinend besitzt das Virus einen besonderen Tropismus zum Gelenkgewebe, denn es konnte aus Gelenkpunktaten isoliert werden. Etwa 30% der Frauen und 6% der Männer mit Röteln haben Gelenksymptome, die zwischen dem 1. Tag und dem 6. Tag nach dem Hautausschlag auftreten. Von **Arthralgien** und **Arthritiden** sind hauptsächlich die **Finger-, Hand-** und **Kniegelenke** betroffen, nicht selten auch die Sehnenscheiden an den Händen und im Karpaltunnel. Die gleichen Symptome treten bei 10–20% der vakzinierten Personen auf, gewöhnlich 2 Wochen nach der Impfung. Im Allgemeinen bestehen die rheumatischen Erscheinungen sowohl bei der natürlichen Infektion als auch nach der Vakzination nur für kurze Zeit. Arthralgien können aber länger als ein Jahr andauern.

Ringelröteln (Erythema infectiosum)

9

Das überwiegend im Kindesalter auftretende Krankheitsbild entsteht durch eine Infektion mit dem **Parvovirus,** das bei **Erwachsenen** statt des Hautausschlags oft eine **akute periphere Polyarthritis** mittleren Schweregrades hervorruft. Symptome und Lokalisation der Gelenkerscheinungen sind denen der rheumatoiden Arthritis ähnlich. Die Gelenkerscheinungen können auch längere Zeit persistieren. Der Rheumafaktor-Test bleibt jedoch negativ. Um die Diagnose nicht zu verfehlen, empfiehlt es sich, bei seronegativen Polyarthritiden das Serum auf Antikörper gegen Parvovirus zu untersuchen. Wegen des hohen Durchseuchungsgrades der meisten Bevölkerungen ist allerdings nur eine Vermehrung der IgM-Antikörper von diagnostischer Signifikanz.

Alphavirusinfektionen

Unter den 20 bekannten Serotypen des **Alphavirus** gibt es **5,** die durch **Insekten übertragen** werden und Krankheiten mit rheumatischen Manifestationen hervorrufen: Chikungunya, O'nyong-nyong, Mayaro, Ross River und Sindbis. **Verbreitungsgebiete** sind **Ostafrika, Indien, Südostasien, die Philippinen, Australien Neuseeland und Südamerika.**

> **In Europa und Nordamerika kommen Alphavirusinfektionen nicht vor.**

Die Erkrankungen beginnen mit Fieber und Gelenkerscheinungen. Meistens tritt wenige Tage später ein morbilliformes Exanthem auf. Die Arthritis kann intensiv sein und befällt bevorzugt die kleinen Gelenke an Händen und Füßen, dazu Hand-, Ellbogen- und Sprunggelenke. Sie dauert oft nicht länger als eine Woche, zieht sich aber mitunter über Wochen und Monate hin. Gelenkdestruktionen entstehen nicht.

Weitere Virusinfektionen

Flüchtige Arthralgien und Arthritiden leichteren Grades kommen als seltene Begleiterscheinung bei **Hepatitis A, Mumps, Varizellen,** und **Herpes simplex** vor, ferner bei Infektionen mit **Coxsackievirus, Echovirus, Adenoviren** und **Epstein-Barr-Virus.**

9.2 Degenerative Gelenk-, Wirbelsäulen- und Weichteilerkrankungen

Degenerative Gelenk-, Wirbelsäulen- und Weichteilerkrankungen

Arthrose der Extremitätengelenke

Arthropathien durch Calciumkristallablagerungen
- CPPD-Kristallarthropathie (Pseudogicht)
- BCP-Kristallarthropathie

Degenerative Veränderungen der Wirbelsäule

Weichteilrheumatismus

9.2.1 Arthrose der Extremitätengelenke

Definition. Die Arthrose ist eine chronische deformierende Gelenkerkrankung, die von einer Degeneration des Knorpels ausgeht, auf Knochenenden und Kapsel übergreift und zur Detritussynovialitis führen kann.

Synonyme. Arthrosis deformans, Polyarthrose (engl. osteoarthrosis).

Ätiologie und Pathogenese. Die oft zusammenwirkenden Kausalfaktoren der Arthrose sind Überbelastung und Schwäche des Gelenkknorpels.

Ursachen der Überbelastung: Adipositas, berufliche oder sportliche Überbeanspruchung bestimmter Gelenke, Dauerbelastung durch schweres Heben und Tragen, Fehlstellung der Gelenke nach Traumen, Entzündungen oder entwicklungsbedingt (Genu varum/valgum), Fehlbelastungen nach Nervenlähmungen und Amputationen.

Ursachen der Knorpelschwäche: Altersabnutzung, Läsionen durch Traumen oder vorausgegangene Arthritiden, subchondrale Knochenprozesse, Ablagerungen in der Knorpelmatrix (Hämochromatose, Morbus Wilson, Ochronose, Niederschläge von Calciumpyrophosphatdihydrat [CPPD]), Ruhigstellung der Gelenke. Genetisch bedingt sind die Fingerpolyarthrosen. In seltenen Fällen wurden mutationsbedingte Anomalien des Kollagen-II-Moleküls nachgewiesen. Bei der häufigen idiopathischen Arthrose steht eine Erklärung für den Knorpelschwund noch aus.

Mechanismus und Morphologie der Knorpel- und Gelenkläsionen: Der hyaline Gelenkknorpel leistet der Druck- und

Scherbelastung der Gelenke elastischen Widerstand, verteilt den Druck über die Gelenkflächen und setzt deren Reibungswiderstand herab. Die Integrität des Knorpels wird von den Chondrozyten aufrechterhalten. Sie bilden die Knorpelmatrix, die hauptsächlich aus Kollagenfibrillen (Typen II, IX und XI) und einem stark wasserbindenden hochmolekularen anionischen Proteoglykan besteht. Es wird als Aggrekan bezeichnet, weil etwa 200 Moleküle davon mit einem Molekül Hyaluronsäure zu einem Komplex aggregieren. Der Wassergehalt des Knorpels beträgt 80%. Bei jeder Druckbelastung wird interstitielles Wasser ausgepresst und bei der Entlastung Synovialflüssigkeit angesaugt. Der **Gelenkknorpel** enthält weder Blut- und Lymphgefäße noch Nervenfasern. Er wird über die **Synovialflüssigkeit ernährt.** Der Stofftransport erfolgt teils durch Diffusion, teils durch den Pumpeffekt der alternierenden Kompression und Relaxation. Für die Nährstoffversorgung des Knorpels ist also eine physiologische **Gelenkbelastung notwendig.** Sie fördert zugleich die Durchblutung des synovialen Gewebes und damit die Sekretion von Gelenkflüssigkeit.

Dem Gelenkknorpel schadet nicht nur Überlastung, sondern auch Immobilisierung.

Im normalen Gelenkknorpel halten sich Neubildung und Abbau der Knorpelmatrix die Waage. Am **Knorpelabbau** sind diverse **Metallproteinasen** (Stromelysin, Kollagenase, Gelatinase) beteiligt. Sie werden von den Chondrozyten als Proenzyme sezerniert und erst extrazellulär durch Peptidabspaltung aktiviert. Limitiert wird ihre Aktivität durch spezifische Inhibitoren (TIMP) in der Knorpelmatrix, die gleichfalls von den Chondrozyten gebildet werden. Bei der Arthrose ist der Knorpelschwund teils durch Abrieb, teils durch gesteigerten proteolytischen Abbau der Matrix bedingt. Wahrscheinlich werden die Metalloproteinasen durch mechanische Stimuli und aus zerfallenden Chondrozyten vermehrt freigesetzt. Die **Knorpelzerstörung** löst eine Funktionssteigerung der intakt gebliebenen Chondrozyten aus. Sie proliferieren zu mehrzelligen Chondronen und steigern die Matrixproduktion. Der neu gebildete Knorpel ist jedoch von minderer Qualität und kann die Verluste nur vorübergehend kompensieren. Makroskopisch schreitet die Arthrose von umschriebenen Rauigkeiten über Einrisse und Usuren zu größeren Defekten fort, bis es schließlich zum vollständigen Knorpelverlust und damit zur Freilegung des subchondralen Knochens kommt. Als reparative Reaktion des Knochengewebes wachsen an der Knorpelknochengrenze Osteophyten aus. Ferner entwickelt sich eine subchondrale Sklerose der Spongiosa. Nicht selten kommt es zu Deckplatteneinbrüchen und danach unter dem Druck der Gelenkflüssigkeit zu zystischen Osteolysen (Geröllzysten). Vom Knorpel abgestoßener Detritus kann von den Deckzellen der Synovialis phagozytiert werden und in der Gelenkkapsel Entzündungen hervorrufen.

Klinik. Arthrosen sind die häufigste Erkrankung der Extremitätengelenke. Als Folge angeborener oder posttraumatischer Deformitäten kommen sie schon bei Jugendlichen vor. Nach dem 40. Lebensjahr nimmt die Zahl der Betroffenen stetig zu. Im höheren Alter bleiben die wenigsten Menschen verschont.

Erste Beschwerden sind ein **Gefühl der Steifigkeit** in den Gelenken, Muskelschmerzen im Ansatzbereich der Sehnen und **»Anlaufschmerzen«** früh nach dem Aufstehen und nach längerem Sitzen. Später treten nach längerem Gehen und Arbeiten **Ermüdungsschmerzen** auf, durch die es bei Befall der Hüft- oder Kniegelenke zum Schmerzhinken kommt.

Typisch ist der belastungs- und bewegungsabhängige Schmerzcharakter.

Dauer,- Ruhe- oder Nachtschmerz weisen auf eine sekundäre Entzündung der Gelenkkapsel hin. Das gilt auch für Gelenkergüsse. Langsam **fortschreitend** führt der arthrotische Prozess zur **Deformierung** und **Fehlstellung der Gelenke** mit **Einschränkung der Beweglichkeit** bis hin zur weitgehenden **Versteifung.**

Die Schmerzhaftigkeit der degenerativen Gelenkveränderungen variiert erheblich. Sie kann bei wenig ausgeprägten Läsionen hochgradig sein und bei schwer deformierten Gelenken gering.

Die **Schmerzen** entstehen durch **Reizung der Nozizeptoren** (Schmerzrezeptoren) der **Gelenkkapsel,** des **Periosts** oder der **periartikulären Strukturen.** Sie gehen nicht vom lädierten Knorpel aus, da dieser keine Innervation aufweist. Die Nozizeptoren sind freie Nervenenden, die bei ihrer Stimulation nicht nur afferente Schmerzimpulse aussenden, sondern auch entzündungsfördernde Polypeptide freisetzen, darunter die Substanz P. Dieses Peptid aus 11 Aminosäuren ist ein potenter Vasodilatator, degranuliert Mastzellen, wirkt chemotaktisch auf Leukozyten und stimuliert die Bildung und Freisetzung von Entzündungsmediatoren. Die lokale Entzündung steigert wiederum die Reizung der Nozizeptoren. Diese Zusammenhänge erklären den guten analgetischen Effekt, den Antiphlogistika auch bei primär nicht entzündlichen Läsionen haben.

Diagnostik.

Körperliche Untersuchung

Die **Inspektion** ergibt anfangs nichts Auffälliges. Später erkennt man Deformierungen, Kapselauftreibungen und Fehlstellungen der Gelenke, auch Atrophien der zugeordneten Muskeln. Das **typische Symptom** bei der **manuellen Untersuchung** ist die **Krepitation,** die man mit der aufgelegten Hand bei passiver Bewegung des Gelenkes spürt. Über dem Gelenk, in der Muskulatur und an denen Sehnenansätzen können druckschmerzhafte Zonen zu tasten sein. Die aktive und passive **Beweglichkeit** ist in **fortgeschrittenen Stadien eingeschränkt.** Mitunter führt die **Insuffizienz** des **Kapsel-Band-Apparates** zur Instabilität und **abnormen Beweglichkeit** des betroffenen Gelenkes. Es können auch freie Gelenkkörper auftreten, die durch Einklemmung starke Schmerzen verursachen.

Bildgebende Verfahren

Sonographie: Kommt an allen großen Gelenken zum Einsatz, wobei stets mehrere Ebenen anzuloten sind. Erfasst werden vor allem Gelenkergüsse, Zysten, Synovitiden und Bursitiden, auch Usuren.

Röntgenbefunde: Früheste Arthrosezeichen sind meistens die an der Knorpel-Knochen-Grenze entstehenden **Osteophyten,** die man auch **Randwülste** nennt. In der Druckaufnahmezone kommt es zu einer dem **Knorpelschwund** entsprechenden **Gelenkspaltverschmälerung.** Gleichzeitig entwickelt sich hier beiderseits des Gelenkspaltes eine Spongiosaverdichtung, oft mit angrenzenden Geröllzysten. Im fortgeschrittenen Stadium werden die artikulierenden Knochen durch Umbauvorgänge entrundet, begradigt, verplumpt und verbreitert. Schließlich können die Menisken und Disken verkalken. In der Kapsel treten manchmal knorpelige oder knöcherne Metaplasien auf.

Computertomographie und MRT: Sie kommt häufig zur Anwendung, weil sie generell Weichteilveränderungen erfasst, wie Läsionen an Menisken, Kapseln, Sehnen und Bändern. Auch Knorpelläsionen werden deutlich abgebildet.

9

Szintigraphie mit ^{99m}Technetium: Sie ermöglicht die Erkennung von Frühveränderungen der Arthrose, wird aber in der Praxis kaum angewendet.

Arthroskopie

Invasives Verfahren zum Nachweis von knorpeligen und knöchernen Läsionen, freien Gelenkkörpern, Bridenbildung sowie Veränderungen an Menisken, Bändern und Sehnen. Zugleich können intraartikuläre operative Eingriffe vorgenommen werden.

Laborbefunde

Blutsenkung, Blutbild und die üblichen Serumanalysen sind normal. Die Synovialflüssigkeit enthält <2000 Leukozyten/mm^3, ihre Viskosität ist nicht gesteigert.

Spezielle Lokalisationen

Interphalangealgelenke: An den Fingergelenken sind 2 häufige **Formen der Polyarthrose** zu unterscheiden, die auch gleichzeitig auftreten können. Ihr familiäres Vorkommen weist auf eine erbliche Disposition hin.

- **Heberden-Arthrose:** Polyarthrose der **Fingerendgelenke,** die sich an mehreren, meistens an allen Fingern beider Hände entwickelt. Betroffen sind überwiegend Frauen. Die Veränderungen beginnen gewöhnlich gegen Ende des fünften Lebensjahrzehnts und schreiten langsam fort. Zuerst bilden sich **knötchenförmige Auftreibungen** beiderseits des Gelenkspaltes, denen ganglienartige Zysten im Unterhautbindegewebe zugrunde liegen. Später kommt es durch Osteophyten und kleine Kapselosteome zu einer einheitlichen knotigen Verdickung der Gelenke und zur Verschmälerung des Gelenkspaltes mit subchondraler Sklerose und zystenartigen Spongiosadefekten. Im Verlauf treten nicht selten entzündliche Reizerscheinungen auf, zuletzt Beugekontrakturen mit radialer Achsenabweichung der Fingerendglieder.
- **Bouchard-Arthrose:** Polyarthrose der **Fingermittelgelenke,** von der ebenfalls mehrere oder alle Finger befallen werden. Sie kommt seltener vor als die Heberden-Arthrose, beginnt etwa 10 Jahre früher, aber ohne paraartikuläre Knotenbildung, sondern mit einer **diffusen kapsulären** und **knöchernen Verdickung** der Interphalangealgelenke, deren Beweglichkeit allmählich eingeschränkt wird. Das Röntgenbild weist die typischen Arthrosezeichen auf.

Karpometakarpalgelenk des Daumens: Die Arthrose des Daumensattelgelenkes bezeichnet man auch als **Rhizarthrose** (Abb. 9.13). Sie wird häufig bei Fingerpolyarthrosen angetroffen und behindert die Patienten stärker als die Heberden- und Bouchard-Arthrose. Die **klinischen Zeichen** der Rhizarthrose sind **Krepitation** und **Druckempfindlichkeit des Gelenkes** und **Schmerzen** bei Belastung in Opposition**.** Im Verlauf kommt es oft zu entzündlichen Reaktionen und zur Subluxation des Os metacarpale I, das dann nach dorsal vorspringt. Der Daumen verliert an Kraft und Beweglichkeit. Typischer Endzustand ist eine Adduktionskontraktur des Metakarpale I mit kompensatorischer Überstreckbarkeit des Daumens im Grundgelenk, durch die Oppositions- und Greiffähigkeit erhalten bleiben.

Koxarthrose: Die Hüftgelenksarthrose (Abb. 9.14) entsteht in der Mehrzahl der Fälle durch **Entwicklungsstörungen des Hüftgelenks,** die so diskret sein können, dass sie lange verborgen bleiben. Dazu gehören **kongenitale Hüftgelenkluxationen** unterschiedlichen Schweregrades, **Hüftkopfepiphysenlösung** und **Hüftkopfnekrose** (Morbus Perthes). Zu Beginn wird oft über Kniegelenkschmerzen geklagt. Typische Beschwerden sind Schweregefühl in den Beinen, Schmerzen bei längerem Gehen und Leistendruckschmerz. Eingeschränkt ist zunächst die Innenrotation, dann die Extension. Als Spätfolgen resultieren Beugekontraktur, Adduktion oder fixierte Außenrotation des Hüftgelenks. Frühzeichen im Röntgenbild sind Osteophyten am Rand der Fovea capitis femoris, und ossifizierte Knorpelplaques am Schenkelhals. Im Verlauf entstehen Osteophyten im Pfannendachbereich und am Kopf-Hals-Übergang, eine Gelenkspaltverschmälerung, vorwiegend im kranialen Abschnitt, sowie Spongiosaverdichtung und Geröllzysten. Zur **Diagnose** der kongenitalen Hüftdysplasie **im ersten Lebensjahr** eignet sich die **Sonographie.** Hüftkopfnekrosen werden am sichersten mit der Kernspintomographie erfasst.

Gonarthrose: Die Arthrose kann sich auf das ganze Kniegelenk (Abb. 9.15) oder einzelne seiner Kompartimente erstrecken. So unterscheidet man zwischen der **Femoropatellararthrose** sowie der **medialen** und **lateralen Femorotibialarthrose.** In **fortgeschrittenen Stadien** liegt meistens eine **panartikuläre Gonarthrose** vor. Gewöhnlich beginnt die Gonarthrose im fünften Lebensjahrzehnt, bei präarthrotischen Fehlbildungen der



Abb. 9.13. Arthrose am Karpometakarpalgelenk des Daumens (Rhizarthrose) (aus Zeidler et al.: Interdisziplinäre klinische Rheumatologie. Springer, Berlin 2001)

Patella oder der Femurkondylen schon früher. Die Tendenz zur Progression ist relativ gering, so dass sich die Beschwerden oft jahrelang in Grenzen halten. Bei der Femoropatellararthrose schmerzen Treppensteigen und das Aufrichten aus der Hocke. Die Femorotibialarthrose führt zu Anlauf- und Ermüdungsschmerzen, später zu Beuge- und Streckdefiziten. Wenn das mediale Kompartiment befallen ist, kommt es zur Varusstellung, während bei der Arthrose des lateralen Femorotibialkompartiments eine Valgusstellung resultiert. Frühe **Röntgenzeichen** sind **Osteophyten** am oberen und unteren Rand der **Kniescheibe,** die **spitzzipfelige Ausziehung der Eminentia intercondylica** und die **osteophytäre Kantenausziehung** der **Femurkondylen.** Später kommen Gelenkspaltverschmälerung, Spongiosaverdichtung und Geröllzyten hinzu.

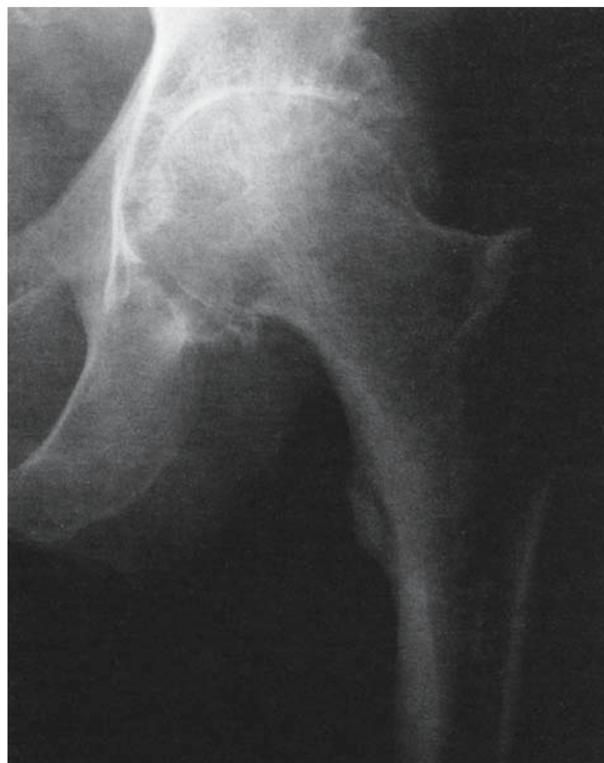


Abb. 9.14. Koxarthrose, konzentrischer Typ (aus Zeidler et al.: Interdisziplinäre klinische Rheumatologie. Springer, Berlin 2001)

Weitere Gelenke: Die Arthrose des **Schultergelenks (Omarthrose)** macht nur 2,5% der Arthrosen der Extremitätengelenke aus. Sie entsteht in 25% der Fälle posttraumatisch und tritt als Spätfolge der Omarthritis, Chondromatose und Osteochondritis dissecans auf. Ihre Symptome sind Schmerzen und Bewegungsdefizite, vor allem der Abduktion und Außenrotation. Zu den **selten** betroffenen Gelenken gehört das **Ellbogengelenk.** Die Kubitalarthrose führt regelmäßig zur Streckhemmung, häufig auch zur Einschränkung der Beugefähigkeit. **Arthrosen der Fußgelenke** entwickeln sich überwiegend **posttraumatisch,** nach **Arthritiden** einschließlich der **Gicht** und bei **angeborenen** oder **erworbenen Fehlstellungen.**

Therapie.

Allgemeine, physiotherapeutische und physikalische Maßnahmen

Die **Behandlungsziele** sind:
- Schmerzlinderung
- Erhaltung der Beweglichkeit
- bestmögliche Rehabilitation.

Wichtig ist eine **Verminderung der Gelenkbelastung** (Gewichtsreduktion, Arbeitsplatzwechsel, kein schweres Heben und Tra-

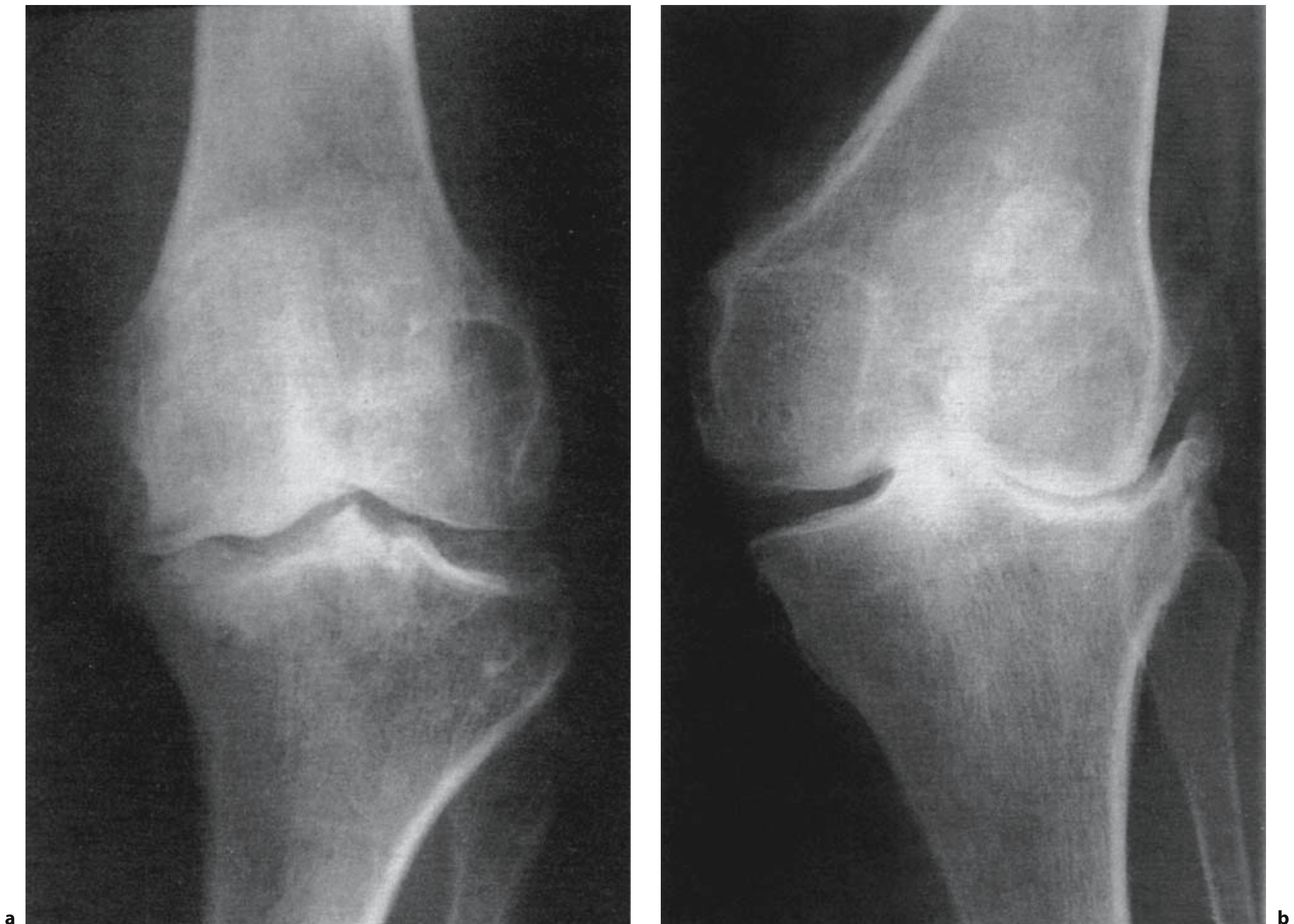


Abb. 9.15a, b. Gonarthrose. **a** Varus-Gonarthrose, **b** Valgus-Gonarthrose (aus Zeidler et al.: Interdisziplinäre klinische Rheumatologie. Springer, Berlin 2001)

gen), die aber nicht zur Immobilisierung führen darf. Denn ein genügender Saftstrom in den Gelenken ist nur bei adäquater Inanspruchnahme gewährleistet. In der Übungsbehandlung ist das Maximum an beschwerdefreier Aktivität bei einem Minimum an Ruhepausen anzustreben. **Aktive** und **passive Bewegungsübungen** sind durch ein **isometrisches Muskeltraining** zu ergänzen, das die periartikuläre Muskulatur kräftigt, bzw. ihre Atrophie verhindert. Besonders schonend sind Bewegungsübungen und Gymnastik im Wasser, da das Körpergewicht im Wasser nur ein Achtel des Gewichtes an Land beträgt. Massagen können Muskelverspannungen lockern und die Zirkulation anregen. Zur **physikalischen Schmerzbekämpfung** eignen sich die zahlreichen Methoden der **Wärmeapplikation** (Heißluft, Heizkissen, heiße Moor-oder Fangopackungen, warme Bäder, Kurzwellenbestrahlung). Bei **entzündlichen Reizzuständen** sind **Kälteanwendungen** und vorübergehende **Ruhigstellung** durch Schienen oder Bandagen indiziert. **Schmerzhafte Muskelverspannungen** sprechen oft auf die **Elektrotherapie** mit interferenten oder diadynamischen Strömen an.

Medikamente

Zur **Schmerzbekämpfung** sind einfache **Analgetika** (Paracetamol, evtl. mit kleinen Dosen Tramadol oder Valoron N kombiniert) zu bevorzugen, da sie die geringsten Nebenwirkungen haben. Schmerzstillend wirken auch **Einreibungen** mit **Capsaicin-Lösungen,** die Nozizeptoren durch Verarmung an Substanz P weniger empfindlich machen. Wenn Analgetika nicht ausreichen, gibt man nichtsteroidale Antiphlogistika, die sowohl antiphlogistisch als auch analgetisch – aufgrund ihres entzündunshemmenden Effektes – wirken. Systemische Glukokortikoide kommen nur bei Versagen der anderen Mittel und nur für kurze Zeit in Betracht. Sie hemmen die Aktivierung oder Synthese der Metalloproteasen, in höheren Dosen aber auch die Knorpelregeneration, da sie die Synthese von Proteoglykan und Hyaluronsäure suppri-

mieren. **Intraartikuläre Glukokortikoidinjektionen,** die meistens sehr wirksam sind, sollten deshalb nur zwei- bis dreimal pro Jahr verabfolgt werden. Neuerdings werden Erfolge mit intraartikulären Injektionen von **Hyaluronsäure** berichtet, die zum einen die Viskosität der Gelenkflüssigkeit steigert, zum anderen durch Aggregation mit Proteoglykan den Aufbau der Knorpelmatrix fördert. Während der Nutzen oraler Gaben von Glucosaminsulfat unbewiesen ist, scheint **Vitamin C** in Tagesdosen über 150 mg einen **chondroprotektiven Effekt** zu besitzen. Als Antioxidans ist es für die Synthese von Kollagen II notwendig. In Erprobung sind Tetrazyklinderivate, die nach Tierversuchen durch Hemmung der Metalloproteasen vor der Arthrose schützen. Ferner experimentiert man mit autologen Chondrozytenimplantaten, um Knorpeldefekte zu reparieren.

Orthopädisch-chirurgische Maßnahmen

Operative Eingriffe werden hauptsächlich an den Hüft- und Kniegelenken vorgenommen. Durch Osteotomien korrigiert man Deformierungen, um eine bessere Kongruenz der Gelenkflächen und damit eine Arthroseprophylaxe zu erreichen. Auf arthroskopischem Weg lassen sich am Kniegelenk freie Gelenkkörper, Detritus, störende Osteophyten, lose Meniskusteile und die verschwartete Synovialis entfernen.

Bei anhaltenden Schmerzen im **Hüftgelenk** und starker Herabsetzung der Gehfähigkeit ist der **Gelenkersatz** durch **Endoprothesen** indiziert. Zur Herstellung des Pfannenteils wird Polyäthylen verwendet, teils allein, teils mit einer Metall- oder Keramikunterlage. Den Gelenkkopf fertigt man aus Stahllegierungen, Titan oder Keramik. Die Verankerung der Prothesen kann mit Zement (Polymethylmetacrylat) oder zementfrei erfolgen. Prothesen für zementfreie Implantation haben eine poröse Oberfläche, in die später Knochen einwächst. Zementierte Hüftgelenkprothesen können sofort belastet, aber schwieriger gewechselt werden. Man implantiert sie deshalb hauptsächlich bei über 65-jährigen Patienten. Nichtzementierte Prothesen benötigen zur Einheilung mehrere Wochen und führen häufiger zu postoperativen Hüftbeschwerden, sind jedoch leichter zu wechseln. Man bevorzugt sie bei jüngeren Patienten.

Bei den **Kniegelenkprothesen** ist zwischen ungekoppelten und gekoppelten zu unterscheiden. Beim **ungekoppelten Typ,** werden die Gelenkfächen durch flache Metallprothesen ersetzt, Femur und Tibia bleiben aber frei gegeneinander beweglich. Da die Kondylenkufen über die Tibia gleiten, spricht man von Schlittenprothesen. Sie können nur implantiert werden, wenn die Bänder noch intakt und die Gelenkköpfe nicht zu stark deformiert sind. **Gekoppelte Totalendoprothesen** haben ein Scharnier oder eine Achse, die Femur- und Tibiakomponente verbinden und das Gelenk auch ohne Bänder stabilisieren. Für schwer geschädigte Gelenke ist nur dieser Prothesentyp geeignet, der meistens mit Zement fixiert wird und annähernd die gleiche Lebensdauer hat wie die Totalendoprothesen des Hüftgelenks.

9.2.2 Arthropathien durch Calciumkristallablagerungen

CPPD-Kristallarthropathie (Pseudogicht)

Definition. Degenerative und entzündliche Gelenkläsionen durch Ablagerung von Calciumpyrophosphatdihydrat.

Ätiologie und Pathogenese. Gelenkaffektionen durch Ablagerung von CPPD-Kristallen (Calciumpyrophosphatdihydrat) haben keine einheitliche Ursache. Sie kommen familiär, sporadisch im höheren Alter, nach Traumen und chirurgischen Eingriffen und bei diversen Stoffwechselstörungen (Hyperparathyreoidismus, familiäre hyperkalzämische Hypokalziurie, Hämochromatose, Hämosiderose, Hypothyreose, Hypophosphatasie) vor. Die seltenen familiären Fälle weisen einen autosomal dominanten Erbgang auf und manifestieren sich nach dem 40. Lebensjahr. Mit Abstand **am häufigsten** werden **Ablagerungen** von **CPPD-Kristallen** im **Gelenkknorpel** (Chondrocalcinosis), in der **Gelenkkapsel** sowie in den **periartikulären Ligamenten** und **Sehnen im Alter** gefunden. Zwischen dem 65. und 75. Lebensjahr sind 10–15% der Personen betroffen, nach dem 80. Lebensjahr 30–60%. Offenbar wird die Ablagerung von CPPD-Kristallen durch Altersveränderungen des Knorpels begünstigt. Sie bleibt oft symptomlos, kann aber degenerative und entzündliche Gelenkaffektionen hervorrufen und eine vorbestehende Arthrose akzelerieren.

Die Bildung der CPPD-Kristallablagerungen geht von den **Chondrozyten** des hyalinen und Faserknorpels aus. Wenn sie in der Gelenkkapsel, in Bändern und Sehnen erfolgt, hat dort stets eine chondroide Metaplasie stattgefunden. Die Chondrozyten setzen anorganisches Pyrophosphat enzymatisch aus ATP und anderen Nukleotiden frei und sezernieren es in die umgebenden Lakunen, wo es auf extrazelluläre Calciumionen trifft. Normalerweise wird die Entstehung einer Mineralphase aus CPPD-Kristallen jedoch von Glykoproteinen der Matrix verhindert. Die Bedingungen, unter denen sie stattfinden kann, scheinen in erster Linie eine **gesteigerte Pyrophosphatproduktion** der Chondrozyten und ein **Mangel an Kristallisationsinhibitoren** im Gewebe zu sein. Zum pathogenetischen Faktor werden die **CPPD-Kristalle**, wenn sie in die **Gelenkflüssigkeit** gelangen. Das kann bei lokalen Traumen, bei enzymatischer Einwirkung auf die Matrix und postoperativ beim Absinken der Calcium- und Pyrophosphatkonzentration in der Gelenkflüssigkeit geschehen. Wie die Uratkristalle bei der Gicht induzieren sie in der Gelenkhöhle nach der Phagozytose durch Neutrophile und Deckzellen der Synovialmembran eine **Entzündungsreaktion**, deren Intensität von der Menge der eingeschwemmten Kristalle abhängt. Anschließend sind die Synoviazellen noch tage- oder wochenlang damit beschäftigt, die Neutrophilenreste und CPPD-Kristalle vollständig aufzunehmen und aufzulösen. In dieser Zeit sezernieren sie vermehrt Kollagenase, die wiederum den Knorpel angreift. Außerdem stimuliert CPPD die Synovialis durch einen mitogenen Effekt zur Hyperplasie. Auf diese Weise können sowohl akute wie chronische Gelenkaffektionen entstehen.

Klinik. Die CPPD-Kristallarthropathie ist im höheren Alter keine seltene Erkrankung und dürfte sich in diesem Lebensabschnitt hinter manchen ungeklärten Gelenkaffektionen verbergen. Bei den **klinischen Manifestationen** lassen sich folgende Typen unterscheiden:

- **Akute Monarthritis (»Pseudogicht«):** Der Gicht ähnlich ist das rezidivierende anfallsartige Auftreten einer äußerst schmerzhaften Gelenkschwellung, oft von Krankheitsgefühl und leichtem Fieber begleitet. Betroffen ist am häufigsten das Kniegelenk; es folgen Hand-, Ellenbogen-, Sprung-, Hüft- und Schultergelenke. Im Gegensatz zur Gicht erkrankt aber niemals ein Großzehengrundgelenk. Das Gelenkpunktat ist trübe, enthält 20.000–100.000 Leukozyten, überwiegend Neutrophile, und die typischen CPPD-Kristalle.
- **Subakute symmetrische Polyarthritis:** Befallen werden multiple Gelenke, hauptsächlich Hand- und Karpometakarpalgelenke. Das klinische Bild ähnelt dem der rheumatoiden Arthritis, doch entwickeln sich nicht die typischen Erosionen und Usuren. Der Rheumafaktortest ist negativ. Es kommen aber Fälle von RA mit sekundärer Ablagerung von CPPD-Kristallen vor.
- **Symmetrische Arthrose (degenerative Arthritis):** Auf diesen Typ entfallen etwa 50% der Patienten mit CPPD-Kristallarthropathie. Die Gelenkveränderungen entsprechen denen der gewöhnlichen Arthrose. Doch anders als bei dieser dominiert der symmetrische Befall der Schulter-, Ellbogen-, Hand,-Karpometakarpal- und Metakarpophalangealgelenke. Dabei sind ausgeprägte subchondrale Geröllzysten und Osteophyten besonders häufig. Typisch sind schwere isolierte Arthrosen des Radiokarpal- und Patellofemoralgelenkes. Dem chronischen Gelenkprozess überlagern sich gelegentlich akute Schübe.

9

Diagnostik. Klinisch ist an eine CPPD-Kristallarthropathie zu denken, wenn bei älteren Personen akute oder seronegative chronische Arthritiden und symmetrische Arthrosen an den oberen Extremitäten auftreten. Zu sichern ist die Diagnose durch den **polarisationsmikroskopischen Nachweis** der rhombischen doppelbrechenden **CPPD-Kristalle** in der **Gelenkflüssigkeit** oder der **Synvialbiopsie**. Ist kein Gelenkpunktat zu gewinnen und eine Biopsie nicht indiziert, kann sich die Diagnose auf den klinischen Befund und den **radiologischem Nachweis** einer **Chondrokalzinose** im hyalinen Knorpel oder in den Menisken stützen.

Therapie. Kausale Behandlungsmöglichkeiten existieren nur für die seltenen Fälle von primären Stoffwechselkrankheiten. Medikamente zur Vermeidung oder Auflösung von CPPD-Kristallablagerungen gibt es nicht. In den Fällen von Pseudogicht bringt die Gelenkpunktion durch Entfernung der CPPD-Kristalle Linderung. Sehr effektiv sind **lokale Glukokortikoidinjektionen**, höhere Dosen **nichtsteroidaler Antirheumatika** und **Colchicin**. Bei häufigen Rezidiven kann Letzteres in kleinen täglichen Dosen zur Prophylaxe gegeben werden. Die chronischen Formen der CPPD-Kristallarthropathie behandelt man wie die primären Arthrosen (▶ Kap. 9.2.1).

BCP-Kristallarthropathie

Definition. Degenerative und entzündliche Affektionen des artikulären und periartikulären Gewebes durch Ablagerung basischer Calciumphosphatkristalle, die überwiegend aus karbonatsubstituiertem Hydroxidapatit bestehen.

Ätiologie und Pathogenese. Hydroxidapatit ist das physiologische Knochenmineral. Ablagerungen in Sehnen, Bursen, Ligamenten und Gelenken sind ein abnormes Phänomen. Sie können auf genetischer Basis, sporadisch, auf dem Boden dystrophischer Gewebeveränderungen und als metastatische Kalzifizierung bei Störungen des Calcium-Phosphor-Stoffwechsels (Hyperparathyreoidismus, Malignom-assoziierte Hyperkalzämie, Hyperphosphatämie bei Niereninsuffizienz) entstehen. Synoviale Deckzellen in Gelenken, Bursen und Sehnenscheiden phagozytieren BCP-Kristalle und werden dadurch zur Sekretion von Kollagenasen und anderen Proteasen stimuliert, die Gewebeläsionen und Entzündungen hervorrufen. Auf diese Weise kann es zu Sehnenrupturen und destruktiven Arthropathien kommen. Nicht selten ist die Einschwemmung von BCP-Kristallen in die Gelenkflüssigkeit bei Arthrosen ein sekundäres Phänomen. Sie erfolgt anscheinend aus freigelegtem subchondralen Knochengewebe.

Klinik. Im Röntgenbild sichtbare BCP-Ablagerungen können symptomlos bleiben. Klinisch manifest werden sie hauptsächlich an Schulter-, Knie-, Hüft- und Fingergelenken.

Kalzifizierende Tenositis und Bursitis: Sie verursachen schmerzhafte Periarthritiden, die zu Funktionsstörungen der Gelenke führen und Arthrosen Vorschub leisten.

Akute Arthritis: Intraartikuläre Einschwemmungen von BCP-Kristallen mit arthritischen Symptomen kommen gelegentlich ohne vorbestehende Arthrosen, bei metastatischer Verkalkung und bei kalzifizierender synovialer Chondromatose vor. Beobachtet werden sie mitunter bei Kollagenosen und chronischer Niereninsuffizienz.

Arthrosen: Apatitkristalle sind bei 30–60% der Arthrosepatienten in der Synovialflüssigkeit nachzuweisen, ein Befund, der mit dem Alter der Patienten und dem Schweregrad der Gelenkveränderungen zunimmt. Durch Aktivierung der Synovialis zu gesteigerter Kollagenasesekretion dürften die Kristalle Exazerbationen bewirken und zum Zerstörungsprozess im Gelenk beitragen. Die Leukozytenzahl im Gelenkpunktat liegt gewöhnlich unter 2000/ml.

Destruktive Arthropathien: Prototyp der BCP-Kristallarthropathie ist das vorwiegend bei **alten Frauen** vorkommende **Milwaukee-Schulter-/Knie-Syndrom.** Am Schultergelenk der dominanten Seite entwickelt sich eine ausgeprägte glenohumerale Arthro-

se mit Chondromatose der Gelenkkapsel, periartikulären Kalkablagerungen und Hochstand des Humeruskopfes infolge Ruptur der Rotatorenmanschette. In der oft hämorrhagischen Synovialflüssigkeit sind hohe Kollagenaseaktivitäten, neutrale Proteasen und reichlich BCP-Kristallaggregate nachzuweisen. Klinische Symptome können fehlen. Meistens wird über Bewegungsschmerz und Gelenksteife geklagt. Die Pathogenese ist nicht genau geklärt. Die Sehnenruptur scheint die primäre Läsion zu sein und sekundär das Gelenk zu destabilisieren. Nicht selten besteht neben der Schultergelenkerkrankung eine destruierende Gonarthrose, die sich anders als bei der primären Arthrose überwiegend im patellofemoralen und im lateralen tibiofemoralen Kompartiment etabliert.

Diagnostik. Kalkablagerungen in Sehnen und Bursen sind auf den Röntgenaufnahmen sichtbar. Eine Chondrokalzinose wie bei der CPPD-Arthropathie besteht nicht. Beweisend ist der **Nachweis** von **BCP-Kristallen** in der **Synovialflüssigkeit** bzw. im Gewebe. Die nadelförmigen Kristalle und ihre Konglomerate sind nicht doppelbrechend und wegen ihrer geringen Größe nicht mikroskopisch zu erfassen. Als Screeningtest eignet sich die **Anfärbung des Sedimentes mit Alizarinrot S**. Die genaue Identifizierung gelingt nur mit dem **Elektronenmikroskop** und mittels **Röntgenstrukturanalyse** oder **Infrarotspektroskopie**.

Therapie. Akute Schübe sprechen auf nichtsteroidale Antiphlogistika, Colchicin oder intraartikuläre Glukokortikoidinjektionen an. Biphosphonate haben sich nicht bewährt. In schweren Fällen ist der totaler Gelenkersatz nicht zu umgehen.

9.2.3 Degenerative Veränderungen der Wirbelsäule

Klassifizierung.
Chondrosis intervertebralis: Regressive Zermürbung und Verschmälerung der Bandscheiben (Zwischenwirbelscheiben). **Komplikationen:** Protrusio oder Prolaps der Bandscheiben.

Osteochondrosis intervertebralis: Chondrose mit sekundärer Degeneration der knorpeligen Abschlussplatte der Wirbelkörper und Sklerose der angrenzenden Wirbelkörperspongiosa.

Spondylosis deformans: Reaktive Spondylophytenbildung (Randzacken, Randwülste) an den Wirbelkörperkanten. Mit Diskusraumverschmälerung bei Osteochondrose, ohne Diskusraumverschmälerung bei umschriebenen Verschleißerscheinungen am Faserring der Bandscheiben.

Spondylarthrosis deformans: Degenerative Veränderungen der Intervertebralgelenke (Knorpelschwund, Osteophyten) als Folge der Osteochondrosis intervertebralis.

Ätiologie und Pathogenese. Die degenerativen Wirbelsäulenveränderungen entstehen durch einen unausweichlichen Alterungsprozess. Angeborene oder erworbene Fehlstellungen, Traumen, Übergewicht, langjähriges Heben und Tragen schwerer Lasten sowie langjährige Tätigkeit in extremer Rumpfbeugehaltung beschleunigen den Verschleiß.

Den Anfang machen die Bandscheiben, die aus einem Faserknorpelring, Annulus fibrosus und einem Gallertkern, Nucleus pulposus, bestehen. Nach dem 20. Lebensjahr nimmt der Wassergehalt des Gallertkerns kontinuierlich ab. Damit vermindert sich sein Quellungsdruck auf die Wirbelkörper, der die Bänder der Wirbelsäule anspannt und ihr die Eigenschaft eines elastischen Achsenstabes verleiht. Es kommt zur Lockerung der Bänder und zu einer verstärkten mechanischen Belastung der Bandscheiben, da die Stoßdämpferfunktion des Gallertkerns nachlässt. Die Folge ist eine allmähliche Verschmälerung und Zermürbung der Bandscheiben, von der in erster Linie die am meistens beanspruchten Abschnitte betroffen werden: Lumbosakralregion, untere Brustwirbelsäule und Halswirbelsäule. Wenn der Annulus fibrosus durch Strukturauflockerung, Spaltenbildung oder Einrisse höhergradig geschwächt ist, gibt er dem Innendruck des Nukleus pulposus nach. Er buckelt sich vor (Protrusio) oder lässt Anteile des Gallertkerns durch seine Faserschichten nach außen dringen (Nukleus-pulposus-Prolaps). Ein solcher Prolaps kann auch zu einem freien Sequester abgeschnürt werden. Der Bandscheibenvorfall erfolgt am häufigsten in dorsolateraler Richtung und übt Druck auf die Spinalwurzel aus. Bei einem Vordringen nach dorsal wird an der Lendenwirbelsäule die Cauda equina, an der Halswirbelsäule das Rückenmark komprimiert. Dem selteneren anterioren und lateralen Diskusprolaps kommt eine verhältnismäßig geringe klinische Bedeutung zu. Jede Bandscheibenverschmälerung hat zwangsläufig eine Einengung der zugehörigen Foramina intervertebralia zur Folge und kann auch ohne einen Prolaps zu Läsionen der Nervenwurzeln führen.

Durch den **Elastizitätsverlust der Bandscheiben** und die **Lockerung der Bewegungssegmente** werden die **Längsbänder** der Wirbelsäule an ihren Insertionsstellen einer vermehrten mechanischen **Belastung** ausgesetzt. Das gilt vor allem für das **vordere Längsband,** das an den Wirbelkörpern haftet und die Bandscheiben überspannt, während das hintere Längsband an den Bandscheiben befestigt ist und über die Wirbelkörper hinwegzieht. Die Folge ist eine **reaktive Knochenneubildung** hauptsächlich an den **ventralen Wirbelkörperkanten** in Form spangen- oder wulstförmiger Osteophyten, die wegen ihrer Lokalisation **Spondylophyten** genannt werden. Gegenüberliegende Spondylophyten können für benachbarte Wirbelkörper eine zusätzlich Abstützung bedeuten. Mit der Spondylose ist meistens eine deutliche Verschmälerung der Bandscheiben verbunden, die schließlich bindegewebig veröden. Es kommt aber nicht zur knöchernen Verbindung der Wirbelkörper. An der Halswirbelsäule zwischen C3 und C7 führt die **Bandscheibenverschmälerung** zur abnormen **Druckbelastung der Processus uncinati.** Diese schaufelartigen Erhebungen an der seitlichen Oberfläche der Wirbelkörper verplumpten dann, laden nach hinten aus und können durch Verengung der Foramina intervertebralia zervikale radikuläre Reizerscheinungen, **Sympathikusirritationen** und Stenosierungen

der **A. vertebralis** verursachen. Man spricht von einer Spondylosis uncovertebralis oder einer **Unkovertebralarthrose,** da die Verbindung zwischen den Processus uncinati und den Unterflächen der darüber liegenden Wirbelkörper durch einen glatten Spalt in den Bandscheiben gelenkartigen Charakter hat.

Die mit der **Höhenminderung der Bandscheiben** verbundene Lockerung der Bewegungssegmente führt zu einer **Flächenpressung der Intervertebralgelenke.** Außerdem verschieben sich die Gelenkflächen durch das Näherrücken der Wirbel gegeneinander. Da die Gelenkfortsätze schräggeneigte Bewegungsflächen besitzen, **gleiten** die im Segment oben gelegenen Fortsätze nach unten hinten und nehmen dabei zwangsläufig den **Wirbelkörper** mit nach **dorsal** (Retrolisthesis). Die abnorme Belastung kann an den Intervertebralgelenken im Laufe der Zeit zu einer typischen **Arthrose** führen, mit Schmerzen und Einschränkung der Beweglichkeit. Andererseits wirkt die Immobilisierung der von einer Osteochondrose betroffenen Segmente der Entwicklung einer Spondylarthrose entgegen.

Klinik. Spondylosen und Spondylarthrosen auf dem Boden einer Bandscheibendegeneration sind häufiger anzutreffen als die Arthrosen der Extremitätengelenke. Im Alter von 50 Jahren werden sie bei 50% der Menschen gefunden, nach dem 65. Lebensjahr fast bei jedem. Aus Statistiken der AOK geht hervor, dass annähernd 17% der Arbeitsunfähigkeitstage und 50% aller Fälle von Frühinvalidität auf Wirbelsäulenerkrankungen zurückzuführen sind. Die degenerativen Veränderungen an der Wirbelsäule gehen allerdings keineswegs immer mit Beschwerden einher. Oft sind sie nur im Röntgenbild zu erfassen.

Die **Hauptmanifestationen** treten im Bereich der **Lenden-** und der **Halswirbelsäule** auf. Dabei ist zwischen vertebralen und radikulären bzw. medullären Symptomen zu unterscheiden.

Die **vertebralen Syndrome** entstehen bei Gefügelockerung in den Bewegungssegmenten durch Irritation der Schmerzrezeptoren (Nozizeptoren) im Bandapparat und in den Kapseln der Intervertebralgelenke sowie durch schmerzhafte reflektorische Kontrakturen der Rückenmuskeln.

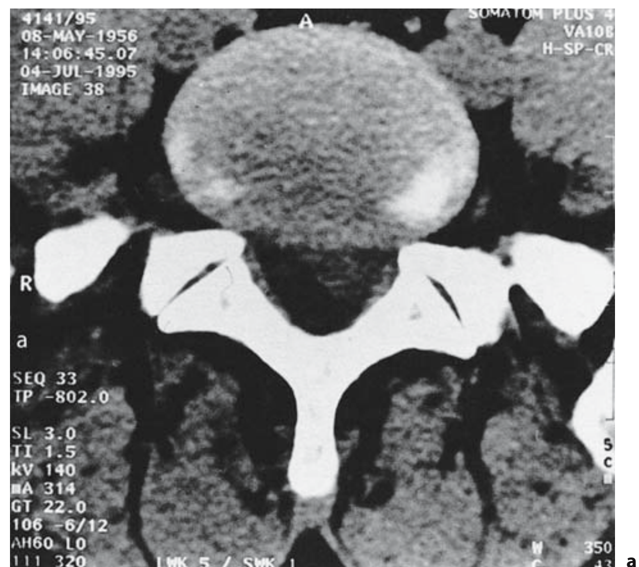
Die **radikulären** und **medullären Syndrome** werden durch Läsionen der Nervenwurzeln bzw. des Rückenmarks hervorgerufen. Sie sind im lumbalen Bereich gewöhnlich durch die Protrusio oder den Prolaps einer Bandscheibe bedingt, im zervikalen Bereich häufiger durch eine hochgradige spondylotische Einengung der Formamina intervertebralia. Die Ursache für Kompressionen des Halsmarks ist stets ein Diskusprolaps. Ein Thorakalsyndrom durch Bandscheibendegeneration kommt selten vor, weil der Rippenverbund die Brustwirbelsäule gegen Gefügelockerungen und Wirbelkörperverschiebungen stabilisiert.

Lumbalgie

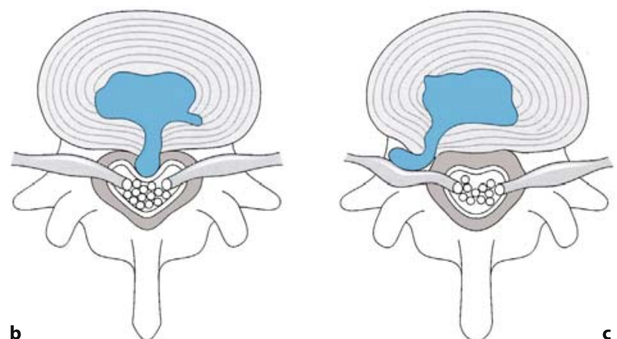
Vertebrales Syndrom im lumbosakralen Bereich mit **akutem** oder **chronischem Kreuzschmerz** ohne Nervenwurzelsymptomatik. Für den **plötzlich einschließenden Schmerz** ist der Ausdruck **Hexenschuss (Lumbago)** gebräuchlich. Dieser entsteht durch die Einklemmung von Kapselgewebe oder Sequestern im Wirbelbogengelenk. Schmerzauslösend oder -verschlimmernd sind Lageänderungen (Bücken, Heben von Lasten, Aufstehen, Aufrichten). Der Schmerz führt zur **reflektorischen fixierten Zwangshaltung** (Blockierung) **der LWS** mit Abflachung der Lordose, zum Hartspann und zur Druckschmerzhaftigkeit der paravertebralen Muskulatur. Symptome der Nervenwurzelreizung fehlen.

Ischialgie

Projektionsschmerz im Bein durch **Kompression** einer **lumbalen Nervenwurzel.** Ursache ist gewöhnlich ein dorsolateraler Prolaps (Abb. 9.16), seltener eine Protrusio der unteren Lendenbandscheiben (L5/S1 > L4/L5 > L3/L4). Wenn **gleichzeitig** eine **Lumbalgie** besteht, spricht man vom **Lumboischialgie.** Die Schmer-



a



b c

Abb. 9.16a–c. Bandscheibenvorfall. **a** MRT eines großen mediolateralen Vorfalls L5/S1 links, **b** schematische Darstellung eines medianen Vorfalls mit Kompression der Cauda equina, **c** lateraler intraforaminaler Vorfall mit Kompression der austretenden Nervenwurzel (aus Zeidler et al.: Interdisziplinäre klinische Rheumatologie. Springer, Berlin 2001)

zen setzen akut ein, meistens nach einer brüsken Bewegung oder einem Trauma. Sie sind im Dermatom der betreffenden Wurzel lokalisiert. Das radikuläre Syndrom kann durch Parästhesien, Sensibilitätsstörungen (Hypästhesie oder Hyperästhesie), Reflexausfälle und motorische Ausfälle einzelner Muskeln komplettiert werden. **Reflexabschwächungen** oder **-ausfälle** weisen auf **Läsionen** folgender **Wurzeln** hin:

- Achillessehnenreflex: S1
- Tibialis-posterior-Reflex: L5
- Patellarsehnenreflex: L4 oder L3

Zu den **Wurzelsymptomen** gehören ferner:

- das **Lasègue-Phänomen:** scharfer Schmerz an der Hinterseite des Oberschenkels bei Anheben des gestreckten Beines
- das **Bragard-Zeichen:** gleicher Schmerz, bei Dorsalflexion des Fußes am gestreckt angehobenen Bein
- die **Valleix Druckpunkte:** Schmerz bei Druck auf den Ischiadikusverlauf an der Hinterseite des Oberschenkels

Die Ischalgie kann zu einer **Entlastungs-** oder **Schonskoliose** der **LWS** mit der Konvexität zu schmerzfreien Seite führen.

Kauda-Syndrom
Kompression der Cauda equina durch einen dorsomedialen Bandscheibenprolaps. **Symptome:** Unter heftigen Schmerzen einsetzende schlaffe Lähmung der Beine mit Areflexie, Reithosenanästhesie, Blasen- und Mastdarminkontinenz.

Zervikale Syndrome
Ebenso wie im lumbalen sind im zervikalen Bereich **vertebrale** und **radikuläre** bzw. **medulläre Syndrome** zu unterscheiden. Hinzu kommen als Besonderheit **vegetative Syndrome** mit vaskulären Störungen. Ihre Ursache ist eine **Reizung** der **Sympathikusäste,** die aus dem Ganglion stellatum mit der A. vertebralis durch die Foramina der Seitenfortsätze des 1. bis 6. Halswirbels kopfwärts ziehen. Sie führen efferente postgangionäre Symathikusfasern, aber auch afferente schmerzleitende Fasern aus der Halsregion. Ein zervikales Schmerzsyndrom weist oft mehr als eine der pathogenen Komponenten auf.

Vertebrale Symptome: Bei Gefügelockerungen der HWS können Reizungen der Nozizeptoren im Bandapparat und in den Kapseln der Wirbelgelenke Schmerzen und reflektorische Muskelverspannungen hervorrufen. Das Analogon zum Hexenschuss ist der **akute Tortikollis,** eine hochschmerzhafte **Nackensteife** mit **reflektorischer Schiefhaltung des Kopfes.** Auslösend sind Traumen oder abrupte Bewegungen. Die Schmerzausstrahlung erfolgt anders als bei den Wurzelreizungen nicht in bestimmte Dermatome.

Radikuläre Symptome: Irritationen der Spinalnervenwurzeln kommen an der HWS nur selten durch einen dorsolateralen Bandscheibenvorfall zustande. Häufigste Ursache ist die **Einengung** der **Foramina intervertebralia** durch eine **Unkovertebralarthrose** oder eine **zervikale Spondylarthrose.** Bevorzugt betroffen ist die untere HWS (zervikobrachiales Syndrom) mit den Wurzeln C5–C8. **Symptome:** Schmerzhafte **Bewegungseinschränkung** und ziehende **Schmerzen,** die vom Nacken in eine Schulter bis zum Oberarm, manchmal zum Ellbogengelenk, in den Unterarm und die Hand ausstrahlen. Die Schmerzlokalisation deckt sich mit den Dermatomen weniger genau als bei den lumbalen Wurzelreizungen. Bei kompletter isolierter Wurzelläsion beobachtet man Sensibilitätsausfälle und Atrophien einzelner Muskeln: Brachialgie, Hypästhesie und Daumenballenatrophie bei Läsion der 7. Wurzel, Atrophie im Kleinfingerballen bei C8-Syndrom.

Medulläre Symptome: Der sehr seltene akute dorsomediane Bandscheibenprolaps führt durch Kompression der A. spinalis anterior zum plötzlichen Querschnittssyndrom, meistens ohne prodromale Organ- oder Wurzelschmerzen. Bei allmählich fortschreitender medianer oder paramedianer Protrusio kommt es zu einer chronischen zervikalen Myelopathie mit Parästhesien und Pyramidenbahnstörungen (Para- oder Hemispastik).

Vegetative und vaskuläre Symptome: Von den Processus uncinati oder den Wirbelgelenken ausgehende Knochensporne können zu Irritationen des Halssympathikus führen und dadurch zu vasomotorischen Störungen im Ausbreitungsgebiet der A. vertebralis (Ohrensausen, Schwindel, Nystagmus, Übelkeit, Sehstörungen, zervikale Migräne). Manchmal wird die A. vertebralis an umschriebener Stelle komprimiert. In diesen Fällen kommen transitorische zerebrale Ischämien vor. Durch die Reizung der afferenten Nervenfasern im Sympathikusgeflecht entstehen bohrende, dumpfe Schmerzen viszeralen Charakters im Kopf-Schulter-Arm-Bereich (zervikozephales Syndrom).

Diagnostik.
Körperliche Untersuchung: Zu achten ist auf Fehlhaltungen und segmentale Fehlstellungen der Wirbelsäule sowie auf Einschränkungen der aktiven und passiven Beweglichkeit der einzelnen Wirbelsäulenabschnitte. Durch Palpation sind Druckempfindlichkeit der Dornfortsätze und Querfortsätze, sowie Tonus, Druckschmerz und Kontrakturen der paravertebralen Muskulatur zu erfassen. Bei Wurzelreizungen ist nach neurologischen Ausfallerscheinungen zu suchen (Sensibilität, Motorik, Reflexe).

Röntgenuntersuchung: Standardaufnahmen a.p. und seitlich (Abb. 9.17) lassen Höhenminderungen der Zwischenwirbelräume, Osteochondrosen, spondylotische Randzacken, Arthrosen der Intervertebralgelenke und Wirbelverschiebungen erkennen. Isolierte Streckstellung eines Segmentes und dorsales Klaffen des Zwischenwirbelraumes zeigen eine Ruhigstellung oder Blockierung dieses Segmentes an. Sie kommen ebenso wie die abnorme Streckstellung mehrerer Wirbel oberhalb eines gelockerten Segmentes durch reflektorischen Muskelzug zustande. Einengungen



Abb. 9.17. Osteochondrose L3/4 mit Randzacken an den vorderen Wirbelkörperkanten (aus Zeidler et al.: Interdisziplinäre klinische Rheumatologie. Springer, Berlin 2001)

der Foramina intervertebralia stellen sich an der HWS und LWS auf Schrägaufnahmen dar. Ein Bandscheibenvorfall ist auf dem einfachen Röntgenbild nicht sichtbar. Oft ist die Höhenminderung des Zwischenwirbelraumes nur geringfügig. In hochgradig zermürbten Bandscheiben fehlt dem geschrumpften Nucleus pulposus die Sprengkraft für einen Prolaps.

Computertomographie: Das CT-Verfahren erlaubt die sichere Erkennung und Lokalisation der Protrusio und des Prolapses der Bandscheiben in allen Wirbelsäulenabschnitten, insbesondere Kompressionen des gut abgebildeten Rückenmarks. Erfasst werden auch Veränderungen der Intervertebralgelenke und der Knochenstruktur der Wirbelkörper.

Magnetresonanztomographie: Die MRT leistet bei der Darstellung von Bandscheibenprotrusio und -prolaps das Gleiche wie die CT, bildet aber die Bandscheibenstruktur deutlicher ab und erfasst deren degenerative Veränderungen direkt. Sie hat vor allem den Vorteil, dass eine Strahlenbelastung entfällt.

Myelographie: Zur Darstellung des Wirbelkanals wird wasserlösliches, nichtionisiertes Röntgenkontrastmittel in den Subarachnoidalraum injiziert und der Abfluss mit Röntgenaufnahmen oder einem CT verfolgt. **Indikation:** Diagnostisch unzureichende MRT-Aufnahmen bei zervikaler Spondylose und Diskushernie.

Therapie.

Vertebraler Syndrome

Bei **akuten Schmerzen** lokale Wärmeapplikation zur Muskelentspannung, Analgetika wie Paracetamol und Tramadol, zusätzlich nichtsteroidale Antirheumatika, die abschwellend und über eine Entzündungshemmung im Bereich der stimulierten Nozizeptoren indirekt analgetisch wirken (▶ Kap. 9.2.1). Wenn nötig paravertebrale Infiltration der Schmerzquellen mit 1%igem Scandicain. Bei **Wirbelblockierungen** kann die Manualtherapie oft schnelle Hilfe bringen. Gegen chronische Schmerzen sind vorwiegend physiotherapeutische und physikalische Maßnahmen angezeigt. Wichtig ist die **Kräftigung** der **Bauch- und Rückenmuskulatur** (»Muskelkorsett«). Straffe Leibbinden tragen zur Stabilisierung der LWS bei. Stützkorsetts schwächen längerfristig die Muskulatur. Bei **zervikalen Syndromen** ist eine **Extensionsbehandlung** am **Schlingentisch** oder mit der **Glisson-Schlinge** indiziert. Für das notwendige Haltungs- und Verhaltenstraining gibt es die **Rückenschule**.

Bei hartnäckigen, unerträglichen, invalidisierenden Beschwerden kommt eine **Spondylodese** in Betracht. Für die **operative Verblockung** instabiler Bewegungssegmente sind **3 Verfahren** gebräuchlich. Die Wirbel können **dorsal** mit **Spongiosaspänen** zwischen Dornfortsätzen und Bögen verspannt werden oder **ventral** mit **massiven kortikospongiösen Spänen** (aus dem Darmbein) zwischen den angefrischten Wirbelkörpern. Bei der dritten, technisch schwierigsten Methode verbindet man die Wirbel nach dem Prinzip der **Osteosynthese** mit **Platten** oder

Stangen. Zu deren Verankerung dienen durch die Bogenwurzeln in die Wirbelkörper getriebene Schrauben.

Radikulärer und medullärer Syndrome

Bei akuter Ischialgie ist die entspannte **Lagerung** mit gebeugten Knie- und Hüftgelenken (Stufenbett) oft schmerzlindernd. **Bettruhe** kann für eine bis mehrere Wochen notwendig sein. Die **medikamentöse Schmerzstillung** erfolgt wie bei vertebralen Syndromen (▶ oben). Mit **Extensionstechniken** bringt die **krankengymnastische Behandlung** meistens rasche Besserung. Die Manualtherapie ist beim Bandenscheibenvorfall von fraglichem Nutzen und vor allem im HWS-Bereich nicht ungefährlich. In der Mehrzahl der Fälle bilden sich die Wurzelsymptome durch narbige Schrumpfung des prolabierten Gewebes allmählich zurück. Das Verschwinden von Diskushernien kann im CT nachgewiesen werden.

! Eine absolute Indikation zur sofortigen Bandscheibenoperation besteht beim medullären und beim Kaudasyndrom.

Verzögerungen verschlechtern die Aussicht auf eine Rückbildung der Symptome. Indiziert ist die **Operation** auch beim Auftreten von **Paresen,** bei **Erfolglosigkeit** der **konservativen Therapie** und bei häufigen **Rezidiven.** Nach Entfernung eines prolabierten Nucleus pulposus hören die ausstrahlenden Schmerzen auf. Durch die Ausräumung des Bandscheibengewebes wird das Bewegungssegment instabil, die benachbarten Wirbelkörper rücken zusammen. In der Regel kommt es aber mit der Zeit zur bindegewebigen Ankylose. Bis dahin können Kreuzschmerzen weiter bestehen. Bei der offenen Bandscheibenoperation wird der Intervertebralraum von dorsal unter Resektion des Lig. flavum, und wenn erforderlich unter Erweiterung des knöchernen Zugangs (Hemilaminektomie), eröffnet. Danach werden das prolabierte Gewebe, die gelockerten Teile der Bandscheibe und falls vorhanden auch komprimierende Osteophyten abgetragen. Ein **alternatives Verfahren** ist die **perkutane Diskektomie** mit einem Endoskop, das in den Zwischenwirbelraum eingeführt wird und die Entfernung des Nucleus pulposus mittels Stanzen und Absaugung ermöglicht. Die **Indikation** für diese Methode ist hauptsächlich die **Protrusio** mit Kompression einer Nervenwurzel, weniger der Prolaps des Nucleus pulposus. Bei Protrusio einer Bandscheibe mit **intaktem Annulus fibrosus** wird auch die **Chemonukleolyse** angewandt. Dabei verflüssigt man den Nukleus pulposus durch eine Chymopapain-Injektion in die betreffende Bandscheibe. Die Methode ist **gefährlich** (Rückenmarkschädigung durch Ausfließen des Wirkstoffs in den Wirbelkanal) und hat sich deshalb nicht durchgesetzt.

9.2.4 Weichteilrheumatismus

Definition. Krankheitszustand mit anhaltenden generalisierten Schmerzen an multiplen Stellen von Muskeln, Sehnen, Bändern oder Gelenken ohne pathologisch-anatomische Strukturveränderungen, meistens begleitet von Schlafstörungen, Wetterfühligkeit, Kopfschmerzen, diffusem Taubheitsgefühl und ängstlicher Verstimmung.

Synonyme. Primäre Fibromyalgie, Fibrositis-Syndrom, chronisches Schmerzsyndrom.

Ätiologie und Pathogenese. Die Ursache der primären Fibromyalgie ist unbekannt. Sekundäre Formen mit ähnlichem Beschwerdebild kommen bei Arthrosen, Osteochondrosen der Wirbelsäule, entzündlichen rheumatischen Erkrankungen und nach Traumen vor. Da man bei der primären Fibromyalgie keine eindeutigen schmerzauslösenden Gewebeläsionen gefunden hat, wird eine zentralnervöse Genese erwogen. Man stützt sich dabei auf die Beobachtung, dass es bei Gesunden durch die Unterdrückung der Stadien 3 und 4 des Non-REM-Schlafes mit einem Summer gelingt, ein der Fibromyalgie entsprechendes Schmerzsyndrom hervorzurufen. Nach diesem Experiment, das den Einfluss der neuronalen Schlafzentren auf die schmerzhemmenden Neuronen des Mittelhirns belegt, ist ein Kausalzusammenhang zwischen der Fibromyalgie und der mit ihr assoziierten Störung des Tiefschlafes nicht unwahrscheinlich. Ein weiteres Indiz dafür, dass Schlafstörungen und die sie verursachenden Stressformen aller Art maßgeblich zur Entstehung der Fibromyalgie beitragen könnten, ist der schmerzstillende Effekt, den Medikamente wie Chlorpromazin haben, die den Non-REM-Schlaf in den Stadien 3 und 4 vertiefen. Kritisch anzumerken bleibt allerdings, dass Schmerzen ihrerseits Schlafstörungen bewirken und dass ein Schlafmittel in diesem Fall durch Unterbrechung eines Circulus vitiosus ebenfalls schmerzlindernde Wirkung haben könnte.

Klinik. Oft werden die Versteifungen nur morgens, manchmal während des ganzen Tages empfunden. Die Symptome verstärken sich bei Angst, psychischem Stress, feucht-kaltem Wetter und Überanstrengung.

Diagnostik.

› Diagnostisches Kriterium: Schmerzen oder schmerzhafte Verspannungen bestehen an mindestens 3 Körperstellen über mindestens 3 Monate.

Bei der **körperlichen Untersuchung** findet man in der Regel mehr als 5 schmerzhafte Druckpunkte, hauptsächlich im Nacken, medial der Schulterblätter, am Sternalrand und über den Gelenken, die stets frei beweglich sind. In jedem Fall sind traumatische Schäden, rheumatische Strukturläsionen, infektiöse Arthritiden, Wirbelsäulenerkrankungen und Neuritiden auszuschließen. Die **Laborbefunde** sollten normal sein.

Therapie. Analgetika und nichtsteroidale Antiphlogistika helfen meistens nur vorübergehend, in der Kombination mit Tranquilizern oft nachhaltiger. Trizyklische Antidepressiva haben über

eine Verbesserung des Nachtschlafes in vielen Fällen einen ausgezeichneten Effekt. Dringend zu empfehlen ist ein **regelmäßiges aerobes körperliches Training**. Es hat sich besonders in Verbindung mit einer auf Entspannung und Stressbewältigung ausgerichteten Verhaltenstherapie bewährt.

9.3 Krankheiten der Knochen und der Nebenschilddrüsen

9

9.3.1 Funktion und Entwicklung des Skelettsystems

Funktionen des knöchernen Skeletts

Mechanische Stützfunktion: Bildet das tragende Grundgerüst des Körpers und ist an seinen Bewegungen beteiligt.

Metabolische Funktion: Mineralspeicher für Calcium- und Phosphationen, der mit dem Extrazellularraum im Gleichgewicht steht. Reservoir auch für Magnesium-, Natrium- und andere Ionen.

Blutbildung: Beherbergt in der Markhöhle der Knochen das blutbildende Gewebe.

Skelettentwicklung

Chondrale Ossifikation

Knöcherner Ersatz der knorpelig vorgebildeten Knochen durch:
- **Perichondrale Ossifikation:** Das Perichondrium bildet um die Diaphyse eine Knochenmanschette, die den Knorpelstab versteift.
- **Enchondrale Ossifikation:** Beginnend in der Diaphysenmitte wird der Knorpel von innen abgebaut und durch spongiöses Knochengewebe ersetzt. Später entsteht ein Knochenkern in der Epiphyse, der den Knorpel in zwei Abschnitte zerlegt, den Gelenkknorpel und die Epiphysenfuge, die bis zum Abschluss des Längenwachstums erhalten bleibt.

Desmale Ossifikation

Knochenbildung im Bindegewebe ohne knorpelige Präformierung, bei der aus pluripotenten Mesenchymzellen Osteoblasten hervorgehen. Nach diesem Mechanismus gebildete Deckknochen sind das Schädeldach, der Gesichtsschädel und die Klavikula. Das spätere Dickenwachstum der Röhrenknochen (periostale Ossifikation) erfolgt ebenfalls ohne vorausgehende Knorpelbildung.

Wachstum und Anpassung

Das Längenwachstum der Röhrenknochen vollzieht sich durch enchondrale und perichondrale Ossifikation. Schrittmacher ist der Knorpel der Epiphysenfuge, dessen Proliferation zum Säulenknorpel der Verknöcherung vorausgeht und vom Wachstumshormon und verschiedenen Zytokinen (IGF I und II, TGF-β) gesteuert wird. Mit dem Schluss der Epiphysenfugen, der unter dem Einfluss der Keimdrüsenhormone erfolgt, hört das Längenwachstum auf.

Anbau und Abbau von Knochengewebe und der damit verbundene Umbau gehen aber zeitlebens weiter. Mechanische Belastung steigert eine funktionsgerechte Knochenneubildung, körperliche Inaktivität begünstigt den Knochenabbau.

Bildung und Struktur des Knochengewebes

Die Knochenbildung obliegt den von mesenchymalen Stromazellen abstammenden **Osteoblasten.** Sie synthetisieren und sezernieren die zu 95% aus **Typ-I-Kollagen** bestehende organische Matrix, auch **Osteoid** genannt, die außerdem verschiedene **Proteine,** darunter **Osteocalcin, Osteopontin** und **Osteonectin** enthält. Letztere scheinen als Chelatbildner an der Mineralisation der Matrix beteiligt zu sein. Ein weiteres Sekretionsprodukt der Osteoblasten ist die Skelettform der alkalischen Phosphatase, die auch ins Blutplasma übertritt und dort bei gesteigerter Osteoblastenaktivität ansteigt. Ihre Funktion im Knochengewebe besteht vermutlich darin, das die Mineralisation hemmende anorganische Pyrophosphat zu spalten. Die **Mineralphase** setzt sich aus **Calcium** und **Phosphat** zusammen. Initial wird amorphes Calciumphosphat ($CaHPO_4 \bullet 2\,H_2O$) abgelagert, das im Verlauf der Mineralisation in Kristalle übergeht, die sich weitgehend dem **Hydroxidapatit** [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$] annähern. Das Calcium an der Oberfläche der Kristalle steht mit dem Calcium des Extrazellularraumes im Gleichgewicht. Austauschbar sind allerdings nur 0,5% des gesamten knöchernen Calciumpools. Im Kristallgitter des Hydroxidapatits befinden sich auch Carbonationen (6%), Nitrationen (1%), Natriumionen (0,7%), Magnesiumionen (0,7%) und Spuren von Fluorionen. Die Matrix ist so strukturiert, dass ihre Mineralisation bei normalem Ionenmilieu der extrazellulären Flüssigkeit spontan erfolgt, bei subnormalen Konzentrationen von Calcium- und Phosphationen jedoch gestört ist.

Die meisten Knochen haben eine **lamellenförmige Struktur.** In den Knochenlamellen, deren Dicke 3–7 µm beträgt, verlaufen die Kollagenfasern annähernd parallel, ändern aber von Lamelle zu Lamelle ihre Richtung. An den Lamellengrenzen liegen in kleinen Lakunen die aus den eingeschlossenen Osteoblasten hervorgegangenen Osteozyten. Sie bleiben mit ihren zahlreichen dünnen Fortsätzen untereinander verbunden und durch feine Canaliculi an die Blutversorgung angeschlossen. Die **Diaphyse** der **Röhrenknochen** weist als **besondere Strukturelemente** 0,5–1 cm lange Osteone auf. Diese bestehen aus 4–20 Speziallamellen, die um einen gefäßführenden Canalis centralis (Havers-Kanal) konzentrisch angeordnet sind. Abgegrenzt wird jedes Osteon von seiner Umgebung durch eine kollagenfaserarme Zementlinie. Zwischenräume werden durch Schaltlamellen ausgefüllt, äußere und innere Oberflächen von mehrschichtigen Generallamellen eingenommen.

Der beim Erwachsenen nur an wenigen Stellen vorkommende, besonders zug- und biegungsfeste **Geflechtknochen** (Felsenbein, Zahnalveolen, in der Umgebung der Schädelnähte) besitzt grobe und feine Faserbündel, die ohne besondere Orientierung verlaufen. Er entsteht regelmäßig bei der **Knochenbruchheilung.**

Abbau und Remodellierungszyklus des Knochens

Für den **Abbau** der **Knochensubstanz** sind die **Osteoklasten** zuständig, mehrkernige Phagozyten, deren im Blut zirkulierende Vorstufen zu den hämatopoetischen Stammzellen der monozytären Reihe gehören. Die Osteoklasten lagern sich mit ihrem Bürstensaum der Knochenoberfläche an. Mit einer Protonenpumpe und einer Carboanhydrase produzieren sie zunächst ein saures Milieu, das die Mineralphase auflöst. Danach bauen sie mit sauren Hydrolasen die Grundsubstanz ab. Wenn die Resorptionslakunen eine Tiefe von 60–70 µm erreicht haben, sistiert die Aktivität der Osteoklasten. Sie gehen durch Apoptose zugrunde und machen Platz für **Osteoblasten.** Diese besiedeln die Lakunen und sorgen für den **Aufbau** der **Knochensubstanz.**

> **Den gekoppelten Wechsel von Resorption und Neubildung bezeichnet man als Remodellierungszyklus. Durch ihn nimmt das Skelett in der Wachstumsperiode seine funktionsgerechte Form an. Der Remodellierungsprozess geht aber mit unterschiedlicher Aktivität lebenslang weiter.**

Pro Jahr werden rund 18% vom gesamten Calciumbestand des Skeletts resorbiert und wieder deponiert. Ständig sind etwa 4–10% der Knochenoberflächen im Umbau begriffen. Vom Beginn der Resorptionsphase bis zur vollständigen Mineralisierung des neu gebildeten Knochens dauert ein Remodellierungszyklus annähernd 8 Monate. Da der weitaus längere Zeitabschnitt auf die Knochenbildung entfällt, ist stets ein Teil des resorbierten Knochens noch nicht ersetzt. Dieses Defizit nennt man die Remodellierungslücke (remodeling space). Es wird im Alter größer, weil mehr Remodellierungszyklen in Gang gesetzt werden, und führt zur Altersatrophie des Knochens.

Die **Schlüsselposition** beim Knochenumbau nehmen die **Osteoblasten** ein. Sie sind mit **Rezeptoren für Parathormon** (PTH) und **1,25(OH)₂D** (Dihydroxycalciferol) ausgestattet, während **Osteoklasten** nur **Rezeptoren** für **Calcitonin** besitzen. Erster Schritt beim Knochenabbau ist die Einwirkung von Parathormon auf die Osteoblasten. Daraufhin sezernieren diese einen Faktor, den sog. RANK-Liganden, der auf der Oberfläche der Osteoklasten mit einem Rezeptor, dem sog. RANK (receptor for activating Nuclear factor κB) reagiert. Auf diese Weise werden die Osteoklasten zur Proliferation gebracht und zur Osteolyse aktiviert. Die Osteoblasten produzieren auch den Faktor Osteoprotegerin (OPG), der den sezernierten RANK-Liganden bindet und inaktiviert. Damit können die Osteoblasten hemmend auf die Osteoklasten einwirken. Wie das Auf und Ab des Remodellierungszyklus genau reguliert wird, bedarf noch der Klärung.

9.3.2 Calcium- und Phosphatstoffwechsel

Wirkstoffe

Parathormon (PTH)

Das **Hormon** der **Nebenschilddrüsen** ist ein einkettiges Polypeptid aus 84 Aminosäuren, dessen biologische Wirkungen an die aminoterminalen Aminosäuren 1–34 gebunden sind. Es wird sowohl von den Hauptzellen als auch von den oxyphilen Zellen des Drüsenepithels gebildet. Seine Funktion ist die **Regulation**

der Calciumionenkonzentration in der **extrazellulären Flüssigkeit.** Dazu hat es folgende Angriffspunkte:

Knochen: Durch Stimulation der Osteoklasten (▶ oben) bewirkt PTH eine gesteigerte Freisetzung von Calciumsalzen aus der Knochensubstanz.

Nieren:

- PTH steigert die Calciumrückresorption im aufsteigenden Teil der Henle-Schleife und im distalen Tubulus. Da große Mengen an Calcium (7–10 g/Tag ultrafiltriert werden, von denen 10% in den distalen Tubulus gelangen, kann schon eine geringe prozentuale Steigerung der Rückresorption erhebliche Defizite in der Calciumbilanz ausgleichen.
- PTH hemmt die Rückresorption von Phosphat im proximalen Tubulus. Dadurch fördert es die Ausscheidung des bei der Knochenresorption anfallenden Phosphats, dessen Anstieg im Serum freigesetzte Calciumionen binden würde.
- PTH aktiviert im proximalen Tubulusepithel das Enzym 1-α-Hydroxylase und stimuliert damit die Umwandlung von 25-(OH)D in den wirksamen Vitamin D-Metaboliten 1,25-$(OH)_2D$, der die enterale Calciumresorption steigert. Die PTH-Wirkung auf den Darm ist also eine indirekte.

9

Reguliert wird die Parathormonsekretion direkt durch die Calciumionenkonzentration des Plasmas. Dazu besitzen die Nebenschilddrüsenzellen an ihrer Oberfläche einen Calcium-sensitiven Rezeptor. Hypokalzämie steigert, Hyperkalzämie drosselt die PTH-Sekretion. Die kurze Halbwertszeit des PTH im Plasma (2–3 min) gewährleistet eine schnelle Anpassung der PTH-Konzentration an den Bedarf. Im Sinne einer Feedback-Kontrolle wird die PTH-Sekretion bei steigender Konzentration des 1,25-$(OH)_2D$ supprimiert.

An den Erfolgsorganen reagiert PTH mit einem spezifischen Rezeptor, der an ein G-Protein aus den Untereinheiten α, β und γ gekoppelt ist. Nach der Reaktion löst sich vom PTH-Rezeptor-Protein G-Komplex die stimulierende Untereinheit α_s (verbunden mit GTP) ab und aktiviert das Adenylatcyclase-System. Dieses katalysiert dann die Umwandlung von AMP in cAMP, den Second Messanger, der Hormonwirkung. Nach Injektion von PTH wird cAMP vermehrt im Urin ausgeschieden. Dieser Effekt bleibt bei dem durch PTH-Resistenz der Erfolgsorgane gekennzeichneten Pseudohypoparathyreoidismus aus.

Vitamin D

Die biologisch wirksame Form des Vitamin D entsteht aus Calciferol (Vitamin D_3), das in der Haut unter Einwirkung von UV-B-Strahlung (390–310 nm) aus 7-Dehydrocholesterin gebildet oder mit der Nahrung zugeführt wird. Die Umwandlung in den aktiven Metaboliten erfolgt in zwei Hydroxylierungsschritten. Der erste geschieht in der Leber zu 25-Hydroxyvitamin D, der zweite zu 1,25-Dihydroxyvitamin D im Nierengewebe, gesteuert durch PTH. Unabhängig vom PTH wird die Produktion von 1,25-$(OH)_2D$ durch erhöhtes Serumphosphat gedrosselt, z.B. bei der chronischen Niereninsuffizienz

Hauptangriffspunkt des 1,25-$(OH)_2D$ ist der Darm. Es beschleunigt den aktiven Transport von Calciumionen durch die Mukosazellen und steigert damit die sehr niedrige spontane Resorptionsrate des Calciums im Darm. Sekundär nimmt dabei, wenn auch in geringerem Grad, die intestinale Phosphatresorption zu. Denn das Phosphatanion liegt im Darminhalt teilweise als Calciumphosphat vor und wird leicht resorbiert, nachdem das Calciumion die Darmwand passiert hat.

Am Knochen gewährleistet 1,25-$(OH)_2D$ durch die Aufrechterhaltung einer normalen extrazellulären Calciumkonzentration die Mineralisation des Osteoids, ohne sich an diesem Prozess zu beteiligen. Direkt reagiert es mit den Osteoblasten, die Rezeptoren für 1,25-$(OH)_2D$ besitzen, und stimuliert über sie synergistisch mit PTH die Osteoklasten zur Knochenresorption. Die Matrixsynthese der Osteoblasten scheint teils gehemmt, teils gefördert zu werden.

An den Nieren steigert 1,25-$(OH)_2D$ die Phosphatrückresorption im proximalen Tubulus, ein Effekt der aber größtenteils durch die gleichzeitige Zunahme der intestinalen Phosphatresorption rückgängig gemacht wird. Denn je mehr Phosphat der Darm resorbiert, desto stärker nimmt die renale Phophatausscheidung zu. Die tubuläre Calciumrückresorption wird durch 1,25-$(OH)_2D$ nur indirekt gefördert, indem es die Tubuluszellen für PTH sensibilisiert.

Calcitonin (CT)

Das von den **parafollikulären** oder **C-Zellen** der **Schilddrüse** gebildete Hormon ist ein monomeres Polypeptid aus 32 Aminosäuren mit einer zyklischen Struktur am aminoterminalen Ende durch eine Disulfidbrücke zwischen Cysteinen an den Positionen 1 und 7. Seine Halbwertszeit im Plasma beträgt 2–15 min.

Calcitonin **senkt** die **extrazelluläre Calciumkonzentration** und **steigert** die **renale Calciumausscheidung.** Damit ist es ein Antagonist des Parathormons. Der hypokalzämische Effekt kommt durch direkte Hemmung der Osteoklasten zustande, die nach der Reaktion mit dem CT schrumpfen und sich von der Knochenoberfläche ablösen. An den proximalen Nierentubuli setzt CT im Gegensatz zum PTH die Calciumrückresorption herab, erhöht aber ebenso wie PTH die Phosphatausscheidung. Da vom CT mit der Knochenresorption auch die Mobilisierung von Phosphat unterdrückt wird, resultiert neben der Hypokalzämie eine Hypophosphatämie.

Die **Regulation** der CT-Sekretion erfolgt durch die **Ca^{++}-Konzentration des Plasmas.** Hyperkalzämie steigert, Hypokalzämie drosselt die Freisetzung des Hormons. Obwohl CT bei intravenöser Injektion den Calciumspiegel des Plasmas deutlich senkt, dürfte es für den Calciumhaushalt kaum von physiologischer Bedeutung sein. Zum einen sind die normalen Plasmakonzentrationen sehr niedrig. Zum anderen führt weder die totale Thyreoidektomie, noch die massive CT-Sekretion medullärer Schilddrüsenkarzinome vom C-Zelltyp zu Veränderungen der Calcium- und Phosphatkonzentration des Plasmas.

Beim chronisch erhöhten CT-Spiegel nimmt das Remodeling der Knochen ab.

In **pharmakologischen Dosen** wird CT erfolgreich bei der **Behandlung** der **Tumorhyperkalzämie,** beim **Morbus Paget** und bei **einigen Formen** der **Osteoporose** eingesetzt. Statt des humanen CT wird häufig das CT vom Lachs verwendet, das eine längere Plasmahalbwertszeit und eine höhere Affinität zum CT-Rezeptor hat. Gegen Lachs-CT gebildete Antikörper neutralisieren die Wirkung nicht.

Gesamtregulation der extrazellären Ca^{++}-Konzentration

Die extrazelluläre Calciumkonzentration, speziell das Plasmacalcium, wird in engen Grenzen konstant gehalten. Abweichungen nach unten führen zur Steigerung der neuromuskulären Erregbarkeit, zur Tetanie und zur Verlängerung des QT-Intervalls im EKG. Geringe Abweichungen nach oben bleiben symptomlos, stärkere haben ein Hyperkalzämiesyndrom zur Folge, das durch Übelkeit, Erbrechen, Polyurie, Exsikkose, Hypotonie, Verkürzung des QT-Intervalls und psychische Störungen gekennzeichnet ist (s. unten). Eine persistierende Hyperkalzämie kann, vor allem bei normalem oder erhöhtem Phosphatspiegel, Kalkablagerungen in der Arterienwand, im gelenknahen Bindegewebe, in der Magenschleimhaut, der Kornea und im Nierenparenchym verursachen.

Die normale Calciumkonzentration des Plasmas beträgt 2,2–2,6 mmol/l (8,8–10,4 mg/dl). Davon liegen nur 50% in ionisierter Form vor. Etwa 40% sind an Proteine (hauptsächlich an Albumin) gebunden, 10% bilden diffusible Komplexe mit Citrat und Phosphat. Bei Eiweißmangel nimmt nur das proteingebundene Calcium ab. Für jedes g/dl, um das die Serumalbuminkonzentration 4 g/dl unterschreitet, ist zur Calciumkonzentration 1 mg/dl zu addieren.

Reaktionen auf Absinken der Calciumionenkonzentration:

- **Sofort-Regulation:** Übertritt von Ca^{++} aus dem leicht austauschbaren Calciumpool des Knochensystems. Steigerung der PTH-Sekretion, die innerhalb von Minuten durch Zunahme der renalen Calciumrückresorption zum Anstieg des Calciumspiegels im Plasma führt. Hemmung der Calcitoninsekretion von fraglicher Effizienz.
- **Mittelfristige Reaktion:** Freisetzung von Calcium aus der Knochensubstanz durch PTH-induzierte Aktivierung der Osteoklasten.
- **Längerfristige Reaktion:** Steigerung der intestinalen Calciumresorption durch Zunahme der PTH-induzierten Bildung von 1,25-$(OH)_2D$ aus 25-(OH)D in den proximalen Nierentubuli. Erreicht wird ein Ausgleich des Calciumdefizits im Körper.

Reaktionen auf Anstieg der Calciumionenkonzentration:

- **Sofortregulation:** Übertritt von Ca^{++} aus der extrazellulären Flüssigkeit in den austauschbaren Calciumpool der Knochen, der eine Pufferfunktion ausübt. Herabsetzung der Parathormonsekretion, die innerhalb von Minuten zur Steigerung der renalen Calciumausscheidung führt. Von fraglicher Effizienz: Steigerung der Calcitoninsekretion, die eine Hemmung zur osteoklastischen Knochenresorption und eine Kalziurie bewirkt.
- **Mittel- und langfristige Regulation:** Drosselung der Parathormonsekretion mit der Folge, dass die Bildung von 1,25-$(OH)_2D$ in den proximalen Nierentubuli und damit die enterale Calciumresorption abnimmt.

9.3.3 Primärer Hyperparathyreoidismus

Definition. Nebenschilddrüsenüberfunktion mit gesteigerter Parathormonsekretion durch monoklonale Adenome (85%), Karzinome (<1%) oder primäre polyklonale Hyperplasien (15%).

Vorkommen und Häufigkeit. Der Hyperparathyreoidismus ist an keine Rasse und keine geographische Region gebunden. Er ist bei Kindern eine Rarität, im Alter aber nicht selten. Jenseits des 65. Lebensjahres beträgt die Inzidenz bei Frauen 0,2%, bei Männern 0,1%. Die Prävalenz in dieser Altersgruppe wird unter Einbeziehung der unerkannten Fälle auf 1% geschätzt.

Ätiologie und Pathogenese. Adenome und Karzinome entstehen durch Spontanmutationen im Genom der PTH-sezernierenden Zellen. In einigen Fällen wurde eine vorausgegangene Strahlenbehandlung der Halsregion registriert. Die Neoplasien treten meistens solitär auf, Hyperplasien dagegen an allen 4 Nebenschilddrüsen gleichzeitig. In hyperplastischen Nebenschilddrüsen kommt es allerdings oft zu einer sekundären monoklonalen Proliferation. Der genetische Defekt ist nicht einheitlich und erst teilweise aufgeklärt. Bei solitären Adenomen wurde in mehreren Fällen ein Onkogen am Chromosom 11 nachgewiesen (Aktivierung des Proto-Onkogens PRAD1 durch Inversion und Rearrangement am Locus 11q13). In anderen Fällen stellte man am gleichen Chromosom im Bereich des Locus 11q13 an beiden Allelen den Verlust eines Tumor-Suppressor-Gens fest, dessen normales Genprodukt allerdings noch nicht bekannt ist. Bei Karzinomen ergab die Genanalyse den Ausfall beider Kopien eines Tumor-Suppressor-Gens am Chromosom 13q14. Die polyklonale Hypertrophie aller 4 Nebenschilddrüsen ist meistens hereditär bedingt und häufig mit anderen endokrinen Tumoren assoziiert. Bei der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 (MEN 1) haben 90% der Patienten einen primären Hyperparathyreoidismus, beim MEN 2A sind es 10–20%. Die MEN 1 ist durch ein defektes oder fehlendes Suppressor-Gen in der Keimbahnkonfiguration eines der beiden Chromosomen 11 (an 11q13) gekennzeichnet. Mit nur einem intakten Suppressor-Gen ausgestattet, scheinen die Nebenschilddrüsen durch einen zirkulierenden Wachstumsfaktor zur polyklonalen Proliferation stimuliert zu werden. Im hyperplastischen Drüsengewebe kommt es aber nicht selten auch

zu multizentrischer monoklonaler Proliferation, also zur Adenombildung. Es ließ sich zeigen, dass in diesen Adenomen auch das zweite Suppressor-Gen ausgefallen ist. Der hereditären ist hier eine somatische Mutation oder Deletion des anderen Allels gefolgt. Das erwähnte Fehlen beider Kopien des Suppressor-Gens am Locus 11q13 bei sporadischen singulären Adenomen lässt auf zwei nacheinander eingetretene somatische Mutationen schließen. Beim MEN 2A, das ebenfalls mit Hyperplasien und multizentrischen Neoplasien die Nebenschilddrüsen einbeziehen kann, betrifft der genetische Defekt das Gen des RET-Tyrosinkinase-Rezeptors, ein Proto-Onkogen am Chromosom 10 (10q11.2). Wahrscheinlich wird das mutierte Allel zum Onkogen und initiiert die initiale polyklonale Hyperplasie. Zusätzliche somatische Mutationen in einzelnen Zellen führen dann zu monoklonaler Proliferation und damit zu Adenomen oder Karzinomen.

Bei den **Adenomen** und **Karzinomen** der **Nebenschilddrüsen** ist primär nicht die Synthese, sondern die **Sekretion** des **PTH gesteigert.** Der die Sekretion regulierende Calcium-Sensor an der Oberfläche der Tumorzellen bindet weniger Ca^{++} als normal und verhindert erst bei erhöhtem Serumcalcium ein weiteres Ansteigen der PTH-Ausschüttung. Zum Teil, insbesondere bei Karzinomen, scheint die Sekretion überwiegend autonom, d.h. unabhängig von Calcium-Sensor zu geschehen. Die **Folgen** der **Hormonüberproduktion** ergeben sich aus den Angriffspunkten des Parathormons und den Komplikationen der Hyperkalzämie. Sie sind aber in ihrer Ausprägung vom Schweregrad der Erkrankung abhängig:

Hyperkalzämie: Effekt der Steigerung von Knochenresorption, renaler Calciumrückresorption und enteraler Calciumabsorption. Letztere kommt über die verstärkte Stimulation der $1{,}25\text{-}(OH)_2D$-Synthese in der Niere zustande (► oben).

Hyperkalziurie: Folge der Hyperkalzämie. Trotz gesteigerter tubulärer Ca^{++}-Rückresorption kann die vergrößerte glomerulär filtrierte Ca^{++}-Menge von den Tubuli nicht aufgenommen werden.

Hypophosphatämie und Hyperphosphaturie: Beide sind die Folge der PTH-induzierten Hemmung der tubulären Phosphatrückresorption.

Renale Manifestationen:
- Einschränkung der Konzentrationsfähigkeit der Nieren durch eine Hyperkalzämie-bedingte Schädigung der distalen Tubuli.
- Steinbildung in den ableitenden Harnwegen (Calciumphosphat- und Calciumoxalatsteine).
- Nephrokalzinose (Calciumsalzniederschläge im Nierenmark und den Papillen) bei lange bestehender Hyperkalziurie.

Skelettmanifestationen: Steigerung des Knochenturnover, bei dem sich Resorption und Knochenbildung zunächst annähernd die Waage halten. In den klinisch asymptomatischen Fällen bleibt es dabei. Höhere Grade des Hyperparathyreoidismus lassen den osteoklastischen Knochenabbau überwiegen und führen zu einer **progredienten generalisierten Knochenatrophie.** In schweren Fällen resultiert das Vollbild des Morbus v.-Recklinghausen (Ostitis fibrosa cystica generalisata), das sich früher bei 10–25% der Patienten entwickelte. Es ist durch ausgedehnte Demineralisierung des Skeletts, Spongiosierung der Kompakta, Knochenzysten, Osteoklastome und starke Bindegewebewucherung im Knochenmark gekennzeichnet. Zu den Auswirkungen der Knochenzerstörung gehören Spontanfrakturen der langen Röhrenknochen, das Zusammensintern der Lendenwirbelsäule mit Ausbildung einer Kyphoskoliose, Gelenkaffektionen durch Chondrokalzinose, respiratorische Störungen durch Atrophie der Rippen und totaler Zahnausfall.

Kalkmetastasen: Bei Plasmacalciumwerten >3,2 mmol/l (13 mg/dl) kann es zu Niederschlägen von Calciumphosphaten in folgenden Organen kommen: Niere, Lunge, Magen, periartikuläres Gewebe, Konjunktiven, Herzklappen und Leber.

Peptische Ulzera und Pankreatitis: Eine Hyperkalzämie erhöht über eine Stimulation der Säuresekretion des Magens das Ulkusrisiko. Calciumsteine im Pankreasgang können eine Pankreatitis hervorrufen.

Klinik. Das Screening der Serumelektrolyte in größeren Populationen hat ergeben, dass 88% der Fälle von frisch entdecktem Hyperparathyreoidismus asymptomatisch sind, 10% haben Nierensteine und nur 2% eine Ostitis fibrosa. Dementsprechend wird die Diagnose meistens bei einer routinemäßigen Laboruntersuchung gestellt. Die Mehrzahl der asymptomatischen Patienten bleibt auf Dauer beschwerdefrei. Mit einer Progredienz der Erkrankung muss aber gerechnet werden. Deshalb sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen erforderlich.

Unspezifische Symptome: Unwohlsein, Vergesslichkeit, depressive Verstimmung, gesteigerte Ermüdbarkeit, Schwäche und Atrophie der proximalen Extremitätenmuskeln, leichte Übelkeit, Obstipation, Polydypsie. Nach der Parathyreoidektomie bleibt ein Teil dieser Beschwerden bestehen, so dass ein Kausalzusammenhang mit der Hyperkalzämie zweifelhaft erscheint.

Symptome der Skelettmanifestationen: Initial Rücken-, Kreuz-, Hüft- und Beinschmerzen nach Anstrengungen, oft als Rheumatismus, Lumbalgie oder beginnende Koxarthrose fehlgedeutet. Langsame Entwicklung einer Kyphoskoliose mit Hühnerbrust (Vorspringendes Brustbein und Eindellung der seitlichen Thoraxpartien), Verschwinden der Lendenlordose. Verkürzung und Auftreibung der Fingerendglieder. Abnorme Knochenbrüchigkeit, Spontanfrakturen der Extremitätenknochen und Wirbelkörper. Bei Kieferbeteiligung Lockerung und Verlust gesunder Zähne. Im Spätstadium heftige nächtliche Knochenschmerzen, außerdem Gangstörungen durch Muskelschwäche.

Diagnostik.

Röntgenbefunde: Kortikalisatrophie und subperiostale Knochenresorption an den Phalangen der Finger mit pathognomonischer diaphysärer Zähnelung oder Muldenbildung an den Mittelphalangen II und III. (Abb. 9.18). Später oft weitgehende Strukturauflösung der Endphalangen. Mattglasaspekt und spongio-



Abb. 9.18. Hyperparathyreoidismus. Typische Zyste (Pfeil), einem »braunen Tumor« entsprechend (aus Zeidler et al.: Interdisziplinäre klinische Rheumatologie, Springer 2001)

sierte Kortikalis am Schädeldach. Fortschreitender Kortikalisschwund der Gesichtsknochen. An den langen Röhrenknochen einzelne oder multiple Zysten, überwiegend in Gelenknähe, fibrotische Knochentumoren oder polyzyklisch begrenzte Osteoklastome. Fischwirbelform und Kompressionsfrakturen an der Wirbelsäule. Kalkeinlagerungen im Gelenkknorpel.

Messung des Knochenmineralgehaltes (Osteodensitometrie): Die Bestimmung der Knochendichte mit der **quantitativen Computertomographie** (QCT) oder der **dualen Röntgenabsorptiometrie** (DXA) der Lendenwirbelsäule und des Radius erfasst frühzeitig eine Abnahme des Mineralisationsgrades der Kompakta und Spongiosa. Für die Verlaufskontrolle genügt die weniger aufwendige Messung der Kompaktadichte des Radius mit der SPA (single photon Absorptiometrie).

Beckenkammbiopsie: Kortex und Trabekel sind verdünnt und von Lakunen mit zahlreichen Osteoklasten rarefiziert. Die Stelle des resorbierten Knochens wird von fibrotischem Gewebe eingenommen.

Symptome der renalen Manifestationen: Eine Nephrolithiasis mit Calciumsteinen ist nicht selten das erste Symptom eines Hyperparathyreoidismus, der in 7% aller Fälle von Calciumsteinerkrankungen der Nieren vorliegt. Sie ist Folge der chronischen Hyperkalziurie und kann zur chronischen Pyelonephritis mit Einschränkung der Nierenfunktion führen. Eine Nephrokalzinose mit Urämie entwickelt sich nur in fortgeschrittenen schweren Fällen.

Hyperkalzämische Krise

Lebensbedrohlicher Zustand, der bei Serumcalciumwerten über 12,5 mg/dl (3,1 mmol/l) eintreten kann.

Pathogenese: Eine kritische Hyperkalzämie entsteht seltener durch eine plötzliche Steigerung der PTH-Sekretion, als durch ein **Nachlassen der Hyperkalziurie,** die das Ansteigen der extrazellulären Calciumkonzentration bremst. **Ursache** für ein Absinken der renalen Calciumexkretion können eine **Niereninsuffizienz** oder eine **Herabsetzung der Nierenperfusion** sein. Letztere ist meistens auf extrazelluläre Flüssigkeitsverluste durch Erbrechen, Diarrhöen, starkes Schwitzen oder ungenügende Trinkmengen zurückzuführen. Einmal etabliert, nehmen höhere Grade der Hyperkalzämie durch einen doppelten Circulus vitiosus weiter zu: Hyperkalzämie → renale Salz- und Wasserverluste durch Herabsetzung der Konzentrationsfähigkeit → Hypovolämie → Herabsetzung der glomerulären Filtrationsrate und damit der renalen Calciumausscheidung → Zunahme Hyperkalzämie → Anorexie, Übelkeit, Erbrechen → Hypovolämie → weitere Drosselung der renalen Calciumausscheidung und Erhöhung der extrazellulären Calciumkonzentration.

Symptome: Polydipsie, Polyurie, Exsikkose, Azotämie, Hypotonie, Übelkeit, Erbrechen, paralytischer Ileus, Apathie, psychotische Zustände, Somnolenz, Koma mit finalem Herz- und Kreislaufversagen.

Differenzialdiagnosen. Der primäre Hyperparathyreoidismus ist gegen diverse andere hyperkalzämische Krankheitszustände abzugrenzen. Dabei sind nachstehende diagnostische Kriterien zu beachten.

Primärer Hyperparathyreoidismus: Zur Sicherung der Diagnose genügt der Nachweis einer Hyperkalzämie von >10,4 mg/dl (2,6 mmol/l) und einer erhöhten Serumkonzentration des intakten PTH (>60 pg/ml), gemessen mit dem zweiseitigen Radioimmunassay IRMA (immunradiometric assay). Im EKG ist die QT-Zeit verkürzt, mitunter als erster Hinweis auf eine Hyperkalzämie. Kardiale Symptome entstehen dadurch nicht. Zur Beurteilung des Schweregrades sind eine Nierenleeraufnahme (Konkremente?) und folgende Parameter erforderlich: Serumkreatinin (Niereninsuffizienz?), Knochendichte (Osteopenie?) und die Calciumausscheidung im 24-Stunden-Harn (Operationsindikation bei >400 mg). In Fällen eines hereditären Hyperparathyreoidismus ist nach einer MEN-1 und MEN-2A zu fahnden. Eine präoperative Tumorlokalisation kann mittels Ultraschall, venöser Katheterisierung und PTH-Messung, Thallium-/Technetium-Szintigrapie und CT versucht werden. Alle Methoden liefern aber

nicht selten falsch positive und falsch negative Resultate. In der Regel hat die Exploration der Nebenschilddrüsen bei der Operation zu erfolgen. Ektopische Nebenschilddrüsenadenome werden in der Schilddrüse, hinter dem Ösophagus, im Thymus und im Perikard gefunden.

Familiäre hypokalziurische Hyperkalzämie (FHH): Die sehr seltene Erkrankung ist autosomal-dominant erblich und beruht auf einer Mutation des Calciumrezeptors der PTH-sezernierenden Zellen. Die Strukturanomalie macht diesen Rezeptor zu einem weniger empfindlichen Ca^{++}-Sensor, so dass die PTH-Sekretion erst bei höheren Serumcalciumwerten supprimiert wird. Bei erhöhtem Serumcalcium ist die Calciurie um zwei Drittel niedriger als beim primären Hyperparathyreoidismus. Das PTH im Serum ist normal oder leicht erhöht. Die Nebenschilddrüsen können gering hyperplastisch sein, Adenome fehlen. Die Hyperkalzämie besteht von Geburt an, ist bei heterozygoten Merkmalträgern asymptomatisch und bleibt es. Eine Therapie erübrigt sich. Homozygote Neugeborene haben dagegen ein bedrohliches Hyperkalzämie-Syndrom, das mit subtotaler Parathyreoidektomie zu behandeln ist.

9

Malignom-induzierte Hyperkalzämie: Nach dem Hyperparathyreoidismus die zweithäufigste Ätiologie der Hyperkalzämie.

Vorkommen: Hauptsächlich bei Lungen-, Mamma-, Nieren-, Blasen- und Ovarialkarzinomen, Myelomen, Lymphomen und Leukämien. Zum Zeitpunkt des Auftretens der Hyperkalzämie sind diese Malignome in 98% der Fälle klinisch schon evident.

Pathogenese: Bei ausgedehnten Skelettmetastasen (Mammakarzinom, Myelom) liegt der Hyperkalzämie eine lokale Aktivierung der Osteoklasten durch Zytokine aus den Tumorzellen zugrunde. Nur sehr selten findet in Malignomen eine ektopische PTH-Bildung statt. In den meisten Fällen von Malignom-induzierter Hyperkalzämie produzieren die Tumorzellen ein dem PTH wirkungsgleiches Peptid (PTHrP: PTH related peptide), das sich fest mit dem PTH-Rezeptor verbindet, obwohl es in seiner Aminosäurensequenz nur am aminoterminalen Ende dem PTH ähnlich ist. Geringe Mengen von PTHrP werden normalerweise in der glatten Muskulatur der Gefäße, des Uterus und der Harnblase gebildet. Für die Regulierung des Calciumhaushalts scheinen sie aber ohne Bedeutung zu sein. Bei den Lymphomen und bei der Sarkoidose entsteht die Hyperkalzämie durch die 1-α-Hydroxylation von 25-(OH)D in den abnormen Lymphzellen.

Symptome: Die humorale Hyperkalzämie durch PTHrP ist oft höhergradig, da es im Gegensatz zum PTH nur die Osteoklasten und nicht die Osteoblasten stimuliert. Es kommt zu Anorexie, Übelkeit, Polyurie, Verwirrtheit oder Koma. Im Serum ist bei 80% der Patientin mit soliden Tumoren PTHrP nachweisbar und PTH stark supprimiert. Bei Patienten mit Lymphomen ist die Konzentration des 1,25-$(OH)_2$D im Serum erhöht.

Toxisch bedingte Hyperkalzämie: Kommt bei Überdosierung bestimmter Vitamine und Pharmaka vor.

- **Vitamin D:** Intoxikation bei fortgesetzter Einnahme von über 50.000 IE Vitamin D_3 pro Tag. Kann bei der Behandlung des Hypoparathyreoidismus und übertriebener Selbstmedikation vorkommen. Im Serum ist das 25-(OH)D (Calcifediol) auf das 5- bis 10fache des Normalwertes erhöht, während PTH und 1,25-$(OH)_2D_3$ (Calcitriol) supprimiert sind. Die Hyperkalzämie ist ein Effekt des Calcifediol, das in extrem hoher Konzentration mit dem Calcitriol-Rezeptor reagiert und auf diesem Weg die intestinale Calciumresorption und die Knochenresorption steigert.
- **Vitamin A:** Intoxikationen treten bei Erwachsenen nach längerer Einnahme von mehr als 30 mg Vitamin A pro Tag auf und nach Einmaldosen von 500 mg oder darüber. Wenn es zur Hyperkalzämie kommt, resultieren neben den übrigen Symptomen der A-Hypervitaminose Schwäche, Anorexie, Muskel- und Knochenschmerzen. Der Serumcalciumspiegel kann auf 12–14 mg/dl ansteigen. PTH und Calcitriol sind erniedrigt. Toxische Vitamin A-Dosen steigern wahrscheinlich die Knochenresorption. Die Diagnose ergibt sich aus der erhöhten Vitamin-A-Konzentration des Serums.
- **Lithium:** Bei der chronischen Lithiumbehandlung in therapeutischen Dosen ist der Calciumspiegel nicht selten etwas erhöht. Etwa 10% der Patienten haben eine deutliche Hyperkalzämie bei leicht erhöhten PTH-Werten im Serum und eine Hypokaliurie. Ähnlich wie bei der familiären hypokalziurischen Hyperkalzämie (s. oben) ist die Empfindlichkeit des Calciumrezeptors der PTH-sezernierenden Zellen herabgesetzt. Nur bei klinischen Manifestationen der Hyperkalzämie ist die Lithiumbehandlung abzubrechen.
- **Thiazide:** Verursachen eine leichte, gewöhnlich vorübergehende Hyperkalzämie und eine Hypokalziurie, die auf eine Empfindlichkeitssteigerung des Knochens und der proximalen Nierentubuli gegenüber PTH zurückgeführt wird. Der hypokalziurische Effekt wird bei der Behandlung der Nephrolithiasis und des Hypoparathyreoidismus genutzt.
- **Milch-Alkali-Syndrom:** Der Konsum großer Mengen Calcium zusammen mit einem resorbierbaren Antazidum (Milch und Calciumcarbonat) kann zur **Trias Hyperkalzämie, Alkalose und Niereninsuffizienz** führen. Dieses Syndrom kam früher bei der Ulkusbehandlung mit der Sippy-Diät (Milch-Sahne-Gemisch mit Natriumbikarbonat oder Wismutsubcarbonat) vor. Es setzt eine individuelle Disposition zu gesteigerter enteraler Calciumresorption voraus. Wahrscheinliche Kausalkette: Leichte Hyperkalzämie → PTH-Suppression → Bikarbonatretention → Alkalose → renale Calciumretention → schwere Hyperkalzämie → Polyurie, Hypovolämie, Azotämie.

Hyperkalzämie bei Endokrinopathien:

- **Hyperthyreose:** Etwa 20% der Hyperthyreosepatienten haben ein hochnormales oder leicht erhöhtes Serumcalcium.

Noch häufiger ist eine Hyperkalziurie. PTH und 1,25-$(OH)_2D$ sind supprimiert. Der Knochenumsatz wird durch die Schilddrüsenhormone gesteigert, wobei die Resorption überwiegt. Es kann zu einer deutlichen Osteopenie kommen.

- **Phäochromozytom:** Wenn eine Hyperkalzämie besteht, liegt meistens eine hereditäre multiple endokrine Neoplasie vom Typ 2A mit primärem Hyperparathyreoidismus vor. In den anderen Fällen handelt es sich um solitäre Phäochromozytome, die PTHrP sezernieren, obwohl es sich nicht um Karzinome handelt.
- **Vipome (Verner-Morrison-Syndrom):** Etwa 40% der Patienten haben eine Hyperkalzämie, die vermutlich durch die Bildung von PTHrP zustande kommt und nach Entfernung des Tumors verschwindet.

Hyperkalzämie durch Immobilisierung: Die Knochenneubildung lässt mangels mechanischer Stimulation der Osteoblasten nach, während die Knochenresorption leicht gesteigert wird. Die resultierende Hyperkalzämie supprimiert die PTH-Sekretion und damit auch die Bildung von 1,25-$(OH)_2D$. Eine Osteopenie ist die Folge. Kommt bei Querschnittsgelähmten in den ersten Monaten und langer Bettlägerigkeit bei anderen Krankheiten vor.

Hyperkalzämie bei chronischer Niereninsuffizienz: Die chronische Niereninsuffizienz führt zum sekundären Hyperparathyreoidismus, der die Normokalzämie annähernd aufrechterhält. Zur Hyperkalzämie kommt es, wenn der kompensatorische sekundäre Hyperparathyreoidismus in einen tertiären entgleist. Das kann erstens durch die Entwicklung eines autonomen Adenoms in einer der hyperplastischen Nebenschilddrüsen geschehen. Eine zweite Möglichkeit ist das Persistieren der gesteigerten PTH-Sekretion nach erfolgreicher Nierentransplantation, weil der nicht durch Ca^{++} supprimierbare Anteil der PTH-Sekretion zu groß geworden ist. Drittens resultiert eine Hyperkalzämie, wenn die renale Osteodystrophie mit zu hohen Dosen von 1,25-$(OH)_2D$ behandelt wird.

Therapie.

Konservative Behandlung

Indiziert bei asymptomatischen Patienten mit geringer Hyperkalzämie (<11,4–12 mg/dl bzw. 2,8–3,0 mmol/l), normalem Kreatinin, ohne Nephrolithiasis, mit altersentsprechender Knochendichte. Regelmäßige Überwachung, auch der Knochendichte, wegen Gefahr der schleichenden Demineralisation. **Maßnahmen sind:**

- Reichliche Flüssigkeits- und Salzzufuhr. Keine calciumarme Ernährung, weil Calciumentzug die PTH-Sekretion steigert.
- **Frauen:** Das Antiöstrogen Raloxifen wirkt auf den Knochen als Östrogenagonist und scheint beim Hyperparathyreoidismus die Knochendichte zu steigern. Mit der neuen calcimimetischen Substanz Cinacalcet (Mimpara®) lässt sich der Calciumspiegel normalisieren und der PTH-Spiegel um 50% senken. Langzeitbeobachtungen mit diesem Mittel stehen noch aus.

Chirurgische Maßnahmen

Der **Parathyreoidektomie** geht eine chirurgische Exploration aller Nebenschilddrüsen voraus, und erfordert einen erfahrenen Operateur. Die Erfolgsrate ist hoch (>90%), die Mortalität und die postoperative Morbidität sind sehr gering. **Indikationen** sind:

- Asymptomatische Patienten mit deutlicher Hyperkalzämie (>11,4–12 mg/dl bzw. 2,8–3,0 mmol/l), einer Kreatininclearance unter 30% der Norm, Nierensteinen im Röntgenbild (auch symptomlosen), einer Hyperkalziurie über 400 mg/Tag oder einer Knochendichte von mehr als 2 Standardabweichungen unterhalb der Norm für Alter und Geschlecht.
- Alle symptomatischen Patienten in operablem Allgemeinzustand.
- Patienten mit einem tertiären Hyperparathyreoidismus.

Operation: Adenome werden reseziert, ebenso Karzinome, deren Kapsel wegen Gefahr der lokalen Tumoraussaat nicht verletzt werden darf. Bei Hyperplasie entfernt man 3 Epithelkörperchen komplett und eines partiell oder alle 4 und reimplantiert etwas Drüsengewebe zwischen die Muskel des Unterarmes, um im Rezidivfall leichteren Zugang zu haben.

Postoperative Phase: Nach 3–5 Tagen transitorische Hypokalzämie, meistens nur auf niedrig normale Werte, bis die vorher supprimiert gewesenen Epithelkörperchen bzw. Autotransplantate ihre Funktion wieder aufnehmen. Bei Ostitis fibrosa ist durch den postoperativen Calciumsog des Skeletts mit einer höhergradigen Hypokalzämie zu rechnen. Symptomatische Hypokalzämien werden mit oralen Calciumgaben (1–2 g/Tag), nötigenfalls zusätzlich mit Vitamin D-Analogen (s. unten) und nur in schweren Fällen mit intravenösen Calciuminfusionen behandelt. Therapie des postoperativen Hypoparathyreoidismus (▶ Kap. 9.3.5).

Behandlung der hyperkalzämischen Krise

In allen Fällen sind die Patienten **hochgradig exsikkotisch,** weil eine anhaltende starke Hyperkalziurie, analog der Glukosurie beim entgleisten Diabetes mellitus, zwangsläufig zu massiven Salz- und Wasserverlusten führt. Folgende Maßnahmen sind zu ergreifen:

- **Rehydratisierung:** Infusion großer Mengen Kochsalzlösung (bis zu 4 Liter in 6 Stunden).
- **Forcierte Diurese:** Mit Schleifendiuretika (Furosemid oder Etacrynsäure) intravenös zur Steigerung der renalen Calciumausscheidung.
- **Biphosphonate:** Pamiduronsäure oder Zolendronsäure intravenös für 2 Wochen.
- **Calcitonin:** 100 IE i.v. oder i.m. alle 6–12 Stunden. Der Calciumspiegel sinkt schnell, doch geht die Wirksamkeit nach 4–6 Tagen stark zurück (Tachyphylaxie durch Downregulierung der Rezeptoren).
- **Dialyse:** Bei Niereninsuffizienz und in lebensbedrohlichen Fällen. Wirksam nach Stunden.

- **Parathyroidektomie:** Nach Absinken des Serumcalciums unter 12,5 mg/dl, sofern keine Kontraindikation und kein inoperables Nebenschilddrüsenkarzinom vorliegt.
- **Zytostatika (Plicamycin):** Zur Langzeithemmung der Knochenresorption bei Nebenschilddrüsenkarzinomen.

Therapie der nichtparathyreoidalen Hyperkalzämie

Hyperkalzämische Krisen: In allen Fällen Rehydratisierung mit Kochsalzinfusionen, Schleifendiuretika, Biphosphonate und Calcitonin wie bei hyperparathyreoidaler Krise (► oben).

Malignom-induzierte Hyperkalzämie: Aggressive Chemotherapie, Bestrahlung oder Resektion des Tumors können zur Senkung der TPHrP führen. Hohe Dosen Corticosteroide (40–80 mg/Tag) senken das Serumcalcium bei multiplen Myelomen, Lymphomen, Leukämien, bei der Sarkoidose und beim Mammakarzinom. Der Effekt tritt allerdings mit einer Verzögerung von 2–3 Wochen ein. Für die Langzeitbehandlung sind das Zytostatikum Plikamycin (Mithromycin) und Biphosphonate geeignet. Sie blockieren die Knochenresorption durch die Osteoklasten, ohne die Osteoblasten zu hemmen.

Toxische Hyperkalzämie: Absetzen der verursachenden Drogen. Bei Vitamin D-Intoxikation Corticosteroide in hohen Dosen.

Hyperkalzämie bei Endokrinopathien: Behandlung der Grundkrankheit.

9.3.4 Sekundärer Hyperparathyreoidismus

Definition. Adaptive Funktionssteigerung der Nebenschilddrüsen zum Ausgleich extrazellulärer Calciummangelzustände.

Ätiologie und Pathogenese.

Chronische Niereninsuffizienz: Steigerung der PTH-Sekretion infolge renal bedingter Hypokalzämie mit folgenden **Kausalketten:**

1. Renaler Parenchymverlust → verminderte Bildung des Vitamin D-Metaboliten Calcitriol durch Mangel an 25-(OH)-1α-Hydroxylase, die außerdem durch die Hyperphosphatämie supprimiert wird → Herabsetzung der intestinalen Calciumresorption → Hypokalzämie → Steigerung der PTH-Sekretion → Calciummobilisierung durch Knochenresorption.
2. Renaler Parenchymverlust → Herabsetzung der renalen Phosphatausscheidung bei erhöhtem Phosphatanfall durch die PTH-induzierte Knochenresorption → Hyperphosphatämie → Bildung von Calciumphosphatkomplexen in der extrazellulären Flüssigkeit → Hypokalzämie → Steigerung der PTH-Sekretion → Calciummobilisierung durch Knochenresorption.

Vitamin D-Mangel: Steigerung der PTH-Sekretion zur Aufrechterhaltung der Normokalzämie bei ungenügender intestinaler Calciumresorption.

- **Ursachen:**
  - ungenügende Sonnenlichtexposition
  - Vitamin D-arme Ernährung
  - Fettresorptionsstörungen (Malabsorptionssyndrome).
- **Kausalkette:** Vitamin D-Mangel → verminderte Bildung von Calcitriol (1,25-$(OH)_2D$) → Herabsetzung der intestinalen Calciumresorption → Hypokalzämie → Steigerung der PTH-Sekretion → Calciummobilisierung durch Knochenresorption und Hypophosphatämie.

Pseudohypoparathyreoidismus: Steigerung der PTH-Sekretion bei genetisch bedingter Endorgan-Resistenz gegen PTH.

Die **klinischen Manifestationen** resultieren aus gesteigerter osteoklastischer Knochenresorption und mehr oder weniger ausgeprägter Mineralisationsstörung des neu gebildeten Knochens.

Renale Osteodystrophie

Klinik. Knochenschmerzen, Muskelschwäche, Spontanfrakturen, Osteofibrose, Osteoporose, Osteomalazie, bei Kindern Rachitis, Osteopetrose und extraossäre Kalkablagerungen. Zur Osteomalazie disponieren insbesondere die renale Azidose und bei Dialysepatienten Aluminiumablagerung im Knochen und Hypophosphatämie.

Diagnostik.

Laborbefunde: PTH und Phosphor im Serum erhöht, Calcium im unteren Normbereich oder etwas erniedrigt, harnpflichtige Substanzen erhöht.

Therapie. Aluminiumfreie Phosphatbinder (Selvelamer-Hydrochlorid) und Calcimimetica (Paricalcitol) zur Drosselung der PTH-Sekretion. Bei tertiärem Hyperparathyreoidismus Parathyreoidektomie.

Osteomalazie und Rachitis

► Kap. 9.3.7.

Pseudohypoparathyreoidismus

► Kap. 9.3.5.

9.3.5 Hypoparathyreoidismus

Definition. Unterfunktion oder Funktionsausfall der Nebenschilddrüsen.

Ätiologische Klassifizierung.

Hereditärer Hypoparathyreoidismus: Zu unterscheiden sind nachstehende, insgesamt seltene Formen:

- **Isolierter hereditärer Hypoparathyreoidismus:** Erbgang autosomal-dominant, autosomal-rezessiv oder X-gebunden. Entsprechend uneinheitlich ist der genetische Defekt. Es kann eine Strukturanomalie im PTH-Gen vorliegen, ein Gendefekt, der den Transkriptionsfaktor für das PTH-Gen betrifft oder ein Splicing-Defekt, der die Bildung der mRNA

für PTH verhindert. Zur Hypokalzämie führt auch eine aktivierende Mutation am Calcium-Sensing-Rezeptor (gain of function mutation).

- **Hypoparathyreoidismus bei polyglandulärem Autoimmunsyndrom Typ I:** Autosomal-rezessiv-erbliches Leiden, das sich in der ersten Lebensdekade der Reihe nach mit mukokutaner Candidiasis, Hypoparathyreoidismus und Morbus Addison manifestiert. Es ist nicht an bestimmte HLA-Typen gebunden und in seiner Pathogenese ungeklärt.
- **DiGeorge-Syndrom:** Kongenitale, nicht erbliche Entwicklungsstörung der 3. und 4. Schlundtasche mit Hypoplasie des Thymus und der Nebenschilddrüsen sowie Fehlbildungen des Aortenbogens, Herzens und des Gesichts (▶ Kap. 8.4).

Erworbener Hypoparathyreoidismus:

- **Postoperativer Hypoparathyreoidismus:** Häufig als transitorische, seltener als irreversible Unterfunktion nach Parathyreoidektomie und Strumektomie vorkommend.
- **Hypoparathyreoidismus durch Strahlenschaden:** Seltene Komplikation der Radiojodtherapie bei Hyperthyreose.
- **Hypoparathyreoidismus durch Metallablagerungen:** Eisenspeicherung bei Hämochromatose und Hämosiderose polytransfundierter Patienten (Thalassämie, aplastische Anämie). Kupferspeicherung bei Morbus Wilson. Aluminiumablagerung bei chronischer Niereninsuffizienz.
- **Hypoparathyreoidismus bei Hypomagnesiämie:** Starkes Absinken der Magnesiumkonzentration des Serums (<0,4 mmol/l bzw. 1 mg/dl) hemmt die PTH-Sekretion und den PTH-Effekt auf die Endorgane.
  Vorkommen: bei Alkoholikern (nutritiver Mg-Mangel, Erbrechen, Durchfall), intestinaler Malabsorption, parenteraler Ernährung (ohne Mg-Substitution), Polyurie (Diabetes mellitus, nach akutem Nierenversagen) und nach Parathyreoidektomie bei Ostitis fibrosa (Mg-Sog des Skeletts). Nach Wiederanstieg der Mg-Konzentration des Serums in den Normbereich (1,5–2,2 mmol/l bzw. 1,8–2,6 mg/dl), bildet sich die Hypokalzämie schnell zurück.

Pathophysiologie des PTH-Mangels. Die klinisch relevante Manifestation des PTH-Mangels ist eine Hypokalzämie. Sie ist aus den Funktionen des PTH abzuleiten (▶ Kap. 9.3.2) und hat 3 Kausalfaktoren:

- ungenügende renale Synthese von Calcitriol [1,25-$(OH)_2$D] und dadurch herabgesetzte enterale Calciumresorption
- Drosselung der renalen Calciumrückresorption
- Hemmung der Osteoklasten und damit der Calciumfreisetzung aus den Knochen. Zusätzlich resultiert eine Hyperphosphatämie, da der stimulierende Effekt des PTH auf die renale Phosphatausscheidung abnimmt oder entfällt.

Die Symptome des PTH-Mangels sind folglich die der Hypokalzämie. Im Vordergrund steht die Steigerung der neuromuskulären Erregbarkeit. Daneben kommt es zu Calciumablagerungen und trophischen Störungen ektodermaler Gewebe, deren Pathogenese noch nicht geklärt ist.

Klinik. Der Hypoparathyreoidismus ist erheblich seltener als der Hyperparathyreoidismus und tritt stets mit klinischen Manifestationen auf.

Neurologische Symptome

Tetanischer Anfall: Aura mit Unwohlsein. Danach tonischer Krampf bei freiem Sensorium und intakter Pupillenreaktion mit Karpopedalspasmen (Pfötchenstellung der Hände), Fischmaulstellung, Stimmritzenkrampf, Engegefühl in der Brust, Herzsensationen, nicht selten auch mit Spasmen der glatten Muskulatur (Kardia, Pylorus, Gallenblase, Enddarm, Blase).

Epileptischer Anfall: Kommt selten vor, geht mit Bewusstseinsverlust und generalisierten Krämpfen einher und ist von der essenziellen Epilepsie nicht zu unterscheiden.

Latente Tetanie: Anfallsbereitschaft mit neurovegetativer Labilität, zu verifizieren durch:

- **Chvostek-Zeichen:** Zucken der Mundwinkel, Nasenflügel und der Augenregion bei Beklopfen des Fazialisstammes dicht vor dem Ohr.
- **Trousseau-Zeichen:** Karpalkrampf nach Abschnüren des Oberarmes (3 min über dem systolischen Druck).
- **Hyperventilationsversuch:** Karpalkrampf nach 5 min Hyperventilation.

Psychische Symptome

Außerhalb der Anfälle Affektlabilität, Reizbarkeit, Ängstlichkeit, depressive Verstimmung und chronischer Kopfschmerz. Seltener Verwirrtheitszustände, Papillenödem (Pseudotumor cerebri), hirnorganisches Psycho-Syndrom.

Trophische Störungen

Katarakt (Tetaniestar), Hauttrockenheit, Haarausfall, Nagelquerfurchen, bei Kindern Zahnschmelzdefekte.

Kalkablagerungen

Bei langdauernder Hypokalzämie Verkalkung der Basalganglien, meist asymptomatisch, manchmal mit extrapyramidalen Störungen einhergehend. Als Gegenstück zum Hyperparathyreoidismus sollte der Hypoparathyreoidismus zu einer Knochenverdichtung führen. Dieser Effekt ist aber so minimal, dass er sich gewöhnlich dem Nachweis entzieht.

Kardiale Effekte

Im EKG Verlängerung der QT-Zeit (Verzögerung der Repolarisation) entsprechend dem Grad der Hypokalzämie. Sehr selten AV-Block 2. Grades oder Myokardinsuffizienz, die sich erst nach Normalisierung des Calciumspiegels zurückbildet.

Diagnostik und Differenzialdiagnosen. Dem Leitsymptom **Hypokalzämie** oder **Tetanie** können folgende Krankheitszustände zugrunde liegen:

Hypoparathyreoidismus

Beweisend ist die Trias Hypokalzämie, Hyperphosphatämie und erniedrigtes oder fehlendes Serum-PTH.

Weiteren Aufschluss gibt die **Anamnese:**
- Bei **hereditären Formen** Krankheitsbeginn im Kindesalter, familiäres Vorkommen, zusätzliche angeborene Anomalien.
- In **erworbenen Fällen** Zustand nach Parathyreoidektomie oder Strumektomie.

Laborchemisch sind **Magnesiummangel** und **pathologische Eisenspeicherung** zu erfassen.

Pseudohypoparathyreoidismus
Genetisch bedingte Erfolgsorganresistenz gegen PTH.

9

Kennzeichnende Befundkonstellation: Hypokalzämie, Hyperphosphatämie, und erhöhtes Serum-PTH bei normaler Nierenfunktion.

Typ IA: Häufigste, autosomal-dominant erbliche Form des Pseudohypoparathyreoidismus bei der neben den klinischen Manifestationen der Hypokalzämie ein abnormer Phänotyp, die hereditäre **Albright-Osteodystrophie,** vorliegt: Kleinwuchs, rundes Gesicht, Brachydaktylie, paraartikuläre Ossifikation in der Subkutis, Strabismus, Oligophrenie. Als **molekularer Defekt** wurde eine **Verminderung** des mit dem PTH-Rezeptor assoziierten **G-Proteins** nachgewiesen, die sich aber nicht auf die Erfolgsorgane des PTH beschränkt. **Gestört** ist dadurch offenbar die **cAMP-Synthese,** denn nach PTH-Injektion nimmt die renale cAMP-Ausscheidung nicht zu (positiver Ellsworth-Howard-Test). Zur Entwicklung einer PTH-Resistenz reicht aber die Verminderung des G-Proteins nicht aus. Zusätzlich muss ein weiterer Defekt vorliegen, denn es gibt eine Variante des Protein-G-Mangels, bei der keine PTH-Resistenz, sondern nur eine hereditäre Albright-Osteodystrophie auftritt. In diesem Fall spricht man von Pseudopseudohypoparathyreoidismus.

Typ IB: PTH-Resistenz ohne hereditäre Albright-Osteodystrophie und ohne Mangel an G-Protein. Vermutet wird ein molekularer Defekt des PTH-Rezeptormoleküls.

Typ II: Sehr seltene Variante, bei der PTH eine Zunahme der renalen cAMP-Ausscheidung bewirkt, aber nicht die Phosphatausscheidung steigert. Die resultierende Hyperphosphatämie führt dann zur Hypokalzämie. Der molekulare Defekt ist ungeklärt.

Vitamin D-Mangel oder Vitamin D-Resistenz
In diesem Fall besteht eine **milde Hypokalzämie,** verbunden mit einer **Hypophosphatämie** und einem erhöhten Serum-PTH (► Kap. 9.3.4).

Chronische Niereninsuffizienz
Zur Trias Hypokalzämie, Hyperphosphatämie und erhöhtes Serum PTH kommen ein erhöhter Kreatininspiegel und die übrigen Zeichen der chronischen Niereninsuffizienz. Siehe unter sekundärer Hyperparathyreoidismus (► Kap. 9.3.4).

Akute Komplexbildung oder Ablagerung von Calcium
Hypokalzämie durch massive Calciumverluste, die nicht schnell genug kompensiert werden können. Ursachen sind:
- **Akute Hyperphosphatämie:** Phosphateinstrom in die extrazelluläre Flüssigkeit beim Crush-Syndrom durch verletzungsbedingten Zerfall großer Muskelmassen. Hinzu kommt meistens eine akute Einschränkung der Nierenfunktion mit Phosphatretention.
- **Akute Pankreatitis:** Bildung von Calciumseifen mit Fettsäuren, die durch Lipolyse im Pankreasbett freigesetzt werden. Indiz für eine ausgedehnte Pankreasnekrose.

Sepsis und kritische Krankheitszustände
Hypokalzämie mit Verminderung des ionisierten Calciums bei gramnegativer Sepsis. Die Pathogenese ist unbekannt. Auf Intensivstationen haben bis zu 20% der Patienten eine meistens multifaktorielle Hypokalzämie (Niereninsuffizienz, Magnesiummangel, Citratbluttransfusionen, Hypothermie, Leberinsuffizienz etc.).

Normokalzämische Tetanie
Steigerung der neuromuskulären Erregbarkeit bei normaler Calciumkonzentration des Serums durch eine respiratorische oder metabolische Alkalose. Diese lässt auf Kosten der freien die proteingebundene Calciumfraktion ansteigen. Wie bei der Hypokalzämie kommt es zu tetanischen Anfällen oder einer latenten Tetanie. Zum Nachweis und zur Differenzierung der Alkalose dienen Blutgasanalyse und pH-Bestimmung im Blut. Folgende Formen werden am häufigsten beobachtet.
- **Hyperventilationstetanie:** Akuter tetanischer Anfall mit Parästhesien, Karpopedalspasmen, Verkrampfung des Mundes, Beklemmungs- und Angstgefühl infolge respiratorischer Alkalose bei psychogener alveolärer Hyperventilation. Missempfindungen und Angst verstärken die Hyperventilation im Sinne eines Circulus vitiosus. Schließlich kommt es zur Benommenheit, da der Abfall des pCO_2 die zerebrale Durchblutung drosselt. Betroffen sind überwiegend psychoneurotische Patienten weiblichen Geschlechts. Zwischen den Anfällen kann eine diskrete Hyperventilation mit Symptomen der latenten Tetanie bestehen.
- **Tetanie bei metabolischer Alkalose:** Ursachen der Alkalose sind vor allem rezidivierendes Erbrechen und reichliche perorale oder parenterale Zufuhr von alkalischen Salzen, speziell von Bikarbonat. Die Tetaniesymptomatik ist gewöhnlich schwächer ausgeprägt als bei der respiratorischen Alkalose. Die Patienten sind auch weniger erregt.

Therapie.

Akute Hypokalzämie

Langsame, streng intravenöse Injektion von 10–20 ml einer 10%igen **Calciumgluconatlösung** innerhalb einiger Minuten. Im Bedarfsfall anschließende Dauerinfusion von 500–1000 mg Calcium pro Tag.

Parallel dazu **Dihydrotachysterol** (DHT):

- zu Beginn 4 mg tgl. für 2 Tage
- danach 2 mg tgl. für 2 Tage
- danach 1 mg tgl. oder weniger als Erhaltungsdosis.

Alternativ kann Calcitriol in einer Startdosis von 40 µg gegeben werden, die ab dem 2. Tag entsprechend dem Calciumspiegel zu reduzieren ist.

Chronische Hypokalzämie

Hypoparathyreoidismus: Eine dauerhafte Normokalzämie ist durch Steigerung der enteralen Calciumresorption mit oralen Calciumgaben und D-Vitaminen oder deren Metaboliten zu erreichen. Unbeeinflusst bleibt die durch den PTH-Mangel bedingte Hyperkalziurie. Sie kann bei zu hoher Calciumzufuhr zur Nephrolithiasis führen. Calcium wird als **Lactogluconat** oder **Carbonat** in Tagesdosen von 500–1500 mg Ca^{++} verabreicht. Die Tagesdosis für Vitamin D (Cholecalciferol) beträgt 1–3 mg (40.000–120.000 IE), für 25-(OH)D (Calcifediol) 75–225 µg und für 1,25-$(OH)_2$D (Calcitriol) 0,75–2,25 µg. Besonders geeignet ist DHT (>AT 10®), ein Reduktionsprodukt des nur in UV-bestrahlten Pflanzen vorkommenden Vitamin D_2. Es wird in der Leber zu OH-DHT hydroxyliert, das ohne 1-α-Hydroxylierung wirksam ist und sich gegenüber Vitamin D_3 durch schnelleren Wirkungseintritt, kürzere Wirkungsdauer und größeren Effekt auf die Knochenmobilisierung auszeichnet. Es ist besser steuerbar und billiger als das schneller wirkende Calcitriol. Thiazide können den Calciumbedarf reduzieren, und vor Steinbildung schützen, da sie die Calciurie herabsetzen.

Pseudohypoparathyreoidismus: Therapie wie bei Hypoparathyreoidismus, jedoch mit kleineren Dosen von Calcium und DHT, da keine vollständige PTH-Resistenz besteht.

Magnesiummangel: In akuten Fällen 500–1000 mg Mg^{++} als Sulfat langsam i.v. (maximal 15 mg/Std.). Größere Defizite erfordern längere orale Substitution mit 500–1000 mg Mg^{++} tgl., am besten als Oxid, das weniger Diarrhöen verursacht als Magnesiumsulfat.

Vitamin D-Mangel oder Vitamin-D-Resistenz: Bei inadäquater Ernährung bzw. Sonnenlichtexposition Tagesdosen von 1000–2000 IE Vitamin D, kombiniert mit 1–1,5 g Calcium pro Tag per os. Bei Malabsorption 50.000 IE Vitamin D i.m. alle 3 Monate. Bei Störung des Vitamin-D-Stoffwechsels unter antikonvulsiver Therapie (Phenytoin) 50.000 IE Vitamin D_3 pro Woche und 1 g Calcium pro Tag. Bei Vitamin-D-abhängiger Rachitis Typ I (Defekt der 1-Hydroxylierung von 25-(OH)D) Substitution mit physiologischen Dosen von Calcitriol (0,75–2,25 µg/Tag). Bei Vitamin D-abhängiger Rachitis Typ II (Endorganresistenz gegen Calcitriol) Versuch mit Extremdosen von Calcitriol, bei totaler Resistenz parenterale Langzeitbehandlung mit Calcium.

Chronische Niereninsuffizienz: Phosphatbinder Selvelamer, phosphatarme Diät, Calcitriol in kontrollierten Dosen.

Akute Hyperphosphatämie: Phosphatbinder Selvelamer oder Dialyse. Vorsicht mit Calciuminjektionen wegen der Gefahr von extraossären Kalkablagerungen.

Normokalzämische Tetanie

Hyperventilationstetanie: Beruhigung des Patienten, Aufforderung zu langsamer oberflächlicher Atmung, Sedierung mit Diazepam (2–10 mg). Nach Blutentnahme für die Calciumbestimmung langsame Injektion von 10 ml 10%iger Calciumgluconatlösung, die auch bei Normokalzämie meistens prompt wirkt. Prophylaxe mit 2–5 mg Diazepam zu Beginn der dem Anfall vorausgehenden Aura.

Metabolische Alkalose: Behandlung des Grundleidens.

9.3.6 Osteoporose

Definition. Systemische, mit Veränderungen der Mikroarchitektur einhergehende Knochenatrophie, die zu abnormer Knochenbrüchigkeit bzw. erhöhtem Frakturrisiko führt. Bei gleichbleibendem Volumen der Skelettstücke nimmt der Markanteil zu. Solange noch keine Frakturen vorliegen, spricht man auch von Osteopenie.

Vorkommen und Häufigkeit. Nach Schätzungen, die auf amerikanischen und niederländischen Studien beruhen, leiden in Deutschland rund 4,2 Mill. Menschen an einer Osteoporose. Hiervon entfallen etwa 3,1 Mill. auf das weibliche und 1,1 Mill. auf das männliche Geschlecht.

Ätiologie und Pathogenese.

Kausalfaktoren: Die Bedingungen für die Entstehung einer Osteoporose sind komplex und häufig erst beim Zusammentreffen mehrerer Faktoren gegeben, die für sich allein lediglich ein erhöhtes Osteoporoserisiko darstellen. Die wesentlichsten Faktoren sind in Tab. 9.2 zusammengestellt.

Pathogenese. Die Osteoporose ist überwiegend eine Alterskrankheit. Sie kommt in erster Linie durch eine Steigerung der Knochenresorption und die damit verbundene Zunahme der Remodellierungslücke zustande (▶ Kap. 9.3.1). Das Ausmaß der Altersinvolution des Skeletts hängt von der maximalen Knochenmasse ab, die in der Mitte des 4. Lebensjahrzehnts erreicht wird.

Tabelle 9.2. Risikofaktoren für die Entwicklung einer Osteoporose

Höheres Lebensalter	
Endokrine Anomalien	– Östrogenmangel (Postmenopause) – Testosteronmangel – Cushing-Syndrom oder Glukokortikoidtherapie – Thyreotoxikose – primärer Hyperparathyreoidismus – Diabetes mellitus
Immobilisierung oder Schwerelosigkeit	
Genetische Faktoren	– Osteogenesis imperfecta – Ehlers-Danlos-Syndrom – Homozystinurie – Marfan-Syndrom
Juvenile Osteoporose	Spontanremission in der Pubertät, spricht auf Calcitriol an
Renale Hyperkalziurie	
Chronischer Alkoholismus	
Zigarettenrauchen	
Mangelernährung	– Calciummangel – Vitamin-C-Mangel – Eiweißmangel
Antikonvulsive Therapie	
Heparin-Langzeittherapie	
Rheumatoide Arthritis	
Chronische Leberkrankheiten	
Hämatologische Malignome	– multiple Myelome – Leukämien – Lymphome
Idiopathische Fälle	

Bei schwacher Skelettstatur durch konstitutionelle Faktoren, Entwicklungsstörungen im Kindesalter, verzögerte Pubertät, Gonadendysfunktion und chronisches Untergewicht erreicht der altersbedingte Knochenabbau eher den Grad einer Osteoporose als wenn er von einem kräftig gebauten Knochen ausgeht.

Die **Altersosteoporose Typ I** kommt bei einer relativ kleinen Gruppe von Frauen im Alter zwischen 51 und 65 Jahren vor, betrifft hauptsächlich die Spongiosa der Wirbelkörper und ist größtenteils durch Östrogenmangel bedingt. Dieser führt zur Steigerung der Knochenresorption, weil der Hemmeffekt des Östrogens auf die PTH-induzierte Osteoklastenaktivierung nachlässt. Östrogene scheinen direkt auf die Osteoblasten einzuwirken und sie daran zu hindern, nach der Reaktion mit PTH Zytokine wie IL-1, IL-6 und TNF-α zur Stimulation der Osteoklasten im Übermaß freizusetzen.

Der **Typ II** wird bei vielen Männern und Frauen jenseits des 75. Lebensjahres angetroffen und erstreckt sich auf die kortikalen und Spongiosaknochen (Radius, Schenkelhals, Wirbelkörper). Das Gleichgewicht zwischen Neubildung und Resorption des Knochengewebes kann durch Immobilisierung infolge Gelenkerkrankungen oder Bettlägerigkeit, durch mangelhafte Calciumresorption, ungenügende Ernährung und Einschränkung der Nierenfunktion gestört werden. Die Abnahme der enteralen Calciumresorption im Alter ist wahrscheinlich auf eine relative Resistenz gegen Calcitriol zurückzuführen.

Bei **primärer** oder **sekundärer Steigerung der PTH-Sekretion** nimmt die Knochenresorption proportional mit der Überproduktion des Hormons zu. Thyreotoxikosen disponieren zur Osteoporose, da Schilddrüsenhormone den Turnover des Knochens beschleunigen. Die osteoporotische Wirkung der Glukokortikoide beruht hauptsächlich auf einer Blockade der im Alter ohnehin nachlassenden enteralen Calciumresorption. Calciummangel jeglicher Genese kann über einen sekundären Hyperparathyreoidismus zur Osteoporose führen.

Klinik. Die Osteoporose manifestiert sich in Frakturen, die nach einem längeren subklinischen Stadium meistens zuerst an der Wirbelsäule auftreten. Häufiges Initialsymptom sind akute, heftige Rückenschmerzen beim Heben, Bücken oder nach inadäquaten Traumen. Sie werden durch Kompressionsfrakturen der Wirbelkörper verursacht, deren Prädilektionsstellen zwischen der mittleren Brustwirbelsäule und der oberen Lendenwirbelsäule liegen. Oft handelt es sich dabei nur um Mikrofrakturen der Spongiosa, die dennoch sehr schmerzhaft sind. Manche Patienten haben chronische, weniger intensive Rückenschmerzen, die sich im Stehen und bei plötzlichen Bewegungen verstärken. Rezidivierende Frakturen führen schließlich zur Keilwirbelbildung und dadurch zu einer hohen thorakalen Kyphose, dem typischen Altersrundrücken. Weitere Schwachstellen für osteoporosebedingte Frakturen sind Oberschenkelhals, Handgelenk und Radius.

Diagnostik.

Röntgenbefunde: Die typischen Osteoporosezeichen an den Wirbelkörpern sind Spongiosaaufhellung, verstärkte Randleisten und eine überwiegend vertikale Trabekelzeichnung. Die horizontal orientierten Trabekel werden relativ stärker rarefiziert (Abb. 9.19). Unter dem Quellungsdruck der Bandscheiben nehmen die geschwächten Wirbelkörper allmählich eine bikonkave Form an. Deckplatteneinbrüche lassen sie schließlich keilförmig zusammensintern. An den Phalangen und langen Röhrenknochen wird die Kortikalis dünner und verliert an Dichte. Im Gegensatz zum Hyperparathyreoidismus bleibt der Außenrand jedoch scharf, weil die Resorption vom Endost her erfolgt.

Bestimmung der Knochendichte: Auf konventionellen Röntgenbildern wird die Osteoporose erst sichtbar, wenn der Mineralgehalt des Knochens um 30–50% abgenommen hat. Sie sind deshalb zur Beurteilung der Knochendichte ungeeignet. An quanti-

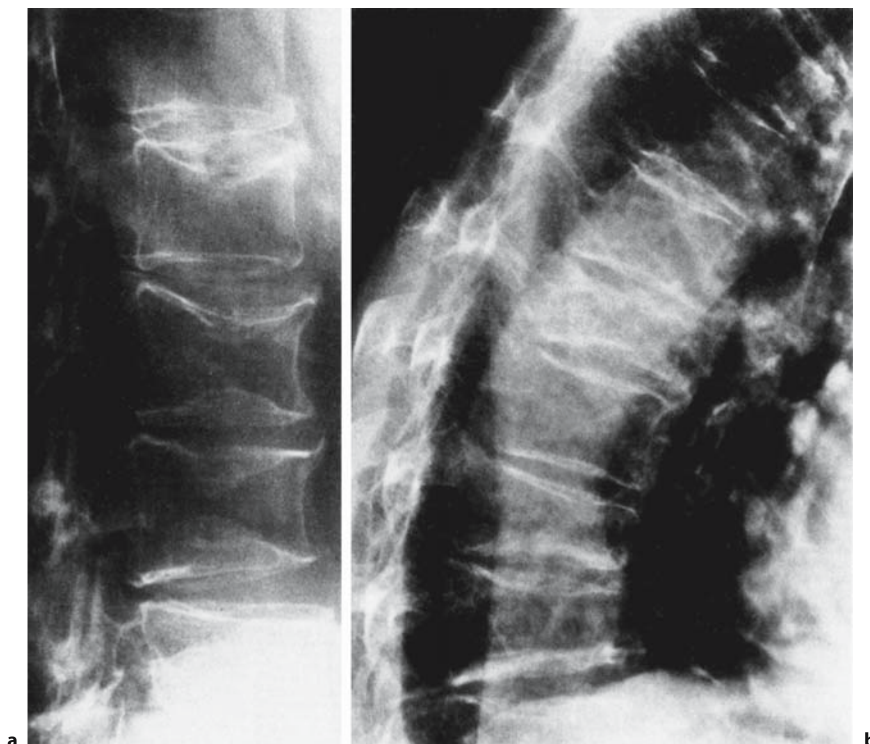


Abb. 9.19a, b. Osteoporose der Wirbelsäule mit multiplen Kompressionsfrakturen der Wirbelkörper. **a** LWS, **b** BWS. »Rahmenstruktur« der Wirbelkörper mit Rarefizierung der Spongiosastruktur. Während in der LWS (**a**) die grobbogigen Impressionen der Grund- und Deckplatten überwiegen (Fischwirbel), fallen in der BWS (**b**) keilförmige Kompressionsfrakturen auf, die zur Zunahme der Brustkyphose führen (aus Reiser u. Stäbler: Internist 8/2000)

tativen Bestimmungsmethoden der Knochendichte stehen zur Verfügung:

- **Duale Röntgenabsorptiometrie (DXA = DRA):** Mit der im Routinebetrieb häufig eingesetzten Methode wird die Absorption von 2 Röntgenenergien in der LWS oder im proximalen Femur gemessen. Es handelt sich um eine Zweidimensionale Scanningtechnik, die nicht die Knochentiefe erfasst. Die Befunde werden zu denen von Normalpersonen in Beziehung gesetzt.
- **Quantitative Computertomographie (QCT):** Die Methode ermöglicht eine echte Dichtemessung (Masse pro Volumeneinheit). Gemessen wird im LWS-Bereich, hier aber nur die Spongiosadichte (ohne kortikale Elemente). Die Ergebnisse sind mit denen der DAX-Methode nicht vergleichbar, zumal sie nicht am Femur gewonnen wurden.
- **Ultraschall:** Gemessen wird die Abschwächung des Schallstrahls durch den Knochen oder die Geschwindigkeit mit der er den Knochen passiert.

Nur mit Hilfe der Dichtemessungen ist es möglich, das asymptomatische Frühstadium bzw. ein erhöhtes Osteoporoserisiko zu erkennen. Das Risiko einer Schenkelhalsfraktur wird am besten mit der DXA-Methode erfasst, das einer Wirbelkörperfraktur am sichersten mit der QCT.

Laborbefunde: Die Serumkonzentrationen von Calcium, anorganischem Phosphor, alkalischer Phosphatase, intaktem Parathormon, 1,25-$(OH)_2D$ und Calcitonin liegen im Normbereich. Damit sind ein Hyper- und ein Hypoparathyreoidismus auszuschließen. Nach osteoporotischen Frakturen kann die alkalische Phosphatase vorübergehend erhöht sein. Als Indiz für eine Steigerung der Knochenresorption werden Abbauprodukte des Typ-I-Kollagens, die sog. Crosslinks (Pyridinolin, Deoxypyridinolin), die C- und N-Telopeptide sowie Hydroxyprolin vermehrt im Urin ausgeschieden. Die postmenopausale Osteoporose geht bei 20% der Patientinnen mit einer Hyperkalziurie einher.

Beckenkammbiopsie: Als diagnostischer Eingriff nur in Zweifelsfällen indiziert, vor allem zum Ausschluss eines Plasmozytoms und einer Mastozytose, ferner zur Abgrenzung gegen eine Osteomalazie sowie bei Verdacht auf eine renale Osteodystrophie oder einen Morbus Paget. Die Knochenbälkchen sind bei der Osteoporose verschmälert, aber normal mineralisiert und haben keinen verbreiterten Osteoidsaum.

Differenzialdiagnosen. Bei Abnahme der Knochendichte und Spontanfrakturen der Wirbelkörper ist eine idiopathische oder altersbedingte Osteoporose erst anzunehmen, wenn hämatologische Systemerkrankungen (Plasmozytom, Lymphome, Leukämien, Mastozytose), primäre oder metastatische Knochentumoren (Mammakarzinom, Prostatakarzinom etc.), primärer Hyperparathyreoidismus, renale Osteopathie, Glukokortikoidtherapie bzw. Morbus Cushing, Osteomalazie und Morbus Paget auszuschließen sind. Benötigt werden dazu Anamnese, körperliche

Untersuchung, Laboruntersuchungen, bildgebende Verfahren und evtl. eine Knochenbiopsie.

Therapie.

Behandlung osteoporotischer Frakturen

Oft tritt die Osteoporose erst durch **Schenkelhals-** oder **vertebrale Kompressionsfrakturen** in Erscheinung. Erstere sind eine Domäne der Chirurgie und werden meistens mit **Hüftgelenksersatz** behandelt. **Spongiosafrakturen,** die gewöhnlich auf die LWS beschränkt sind, verursachen sehr intensive Schmerzen. Die Patienten benötigen für einige Zeit **Bettruhe und Schmerzmittel.** Wenn NSAID nicht ausreichen, müssen Opioide gegeben werden. Manchmal wird durch **intravenöse Injektionen von Calcitonin** eine Linderung erreicht. Calcitonin wirkt dabei als Analgetikum.

Die sofort einzuleitende spezifische **Osteoporosebehandlung** wird erst nach längerer Zeit wirksam. Gewöhnlich hören die intensiven Beschwerden nach 4–8 Wochen auf. Unter den Analgetika sollte schon vorher mit **mobilisierender Physiotherapie** begonnen werden.

Ernährung, Calcium, Vitamin D

9

Im Alter nimmt die enterale Calciumresorption ab. Hinzu kommt oft ein relativer Mangel an Vitamin D, teils durch ungenügende Zufuhr mit der Nahrung (Heimverpflegung), teils durch verminderte Sonnenlichtexposition. Als **Calciumquellen** sollten mehr Milch und **Milchprodukte** konsumiert werden.

Zur **Prophylaxe** und **Basisbehandlung** der Osteoporose sind pro Tag 500 mg Calcium und 500–1000 IE Vitamin D_3 (Cholecalciferol) angezeigt.

> **Eine Überdosierung von Vitamin D_3 muss wegen der Gefahr von Nebenwirkungen (z.B. Hyperkalzämie, Weichteilverkalkungen, Nephrokalzinose) vermieden werden.**

Eine laborchemische Überwachung (Serumcalcium, Serumphosphat und evtl. PTH) der Patienten mit eventuell norwendiger Anpassung der Dosierung ist erforderlich.

Medikamente

Östrogene: Zahlreiche Studien belegen, dass eine Östrogensubstitution die Knochenresorption in der Postmenopause hemmt und die Frakturrate herabsetzt. Die Östrogene greifen an den Osteoblasten an und drosseln deren stimulierenden Einfluss auf die Osteoklasten. Andererseits wird das Risiko, an koronarer Herzkrankheit und Mammakarzinom zu erkranken, durch die Östrogenersatztherapie signifikant erhöht. Deswegen hat sich die Women's Health Initiative in den USA kürzlich gegen jede längerfristige Östrogenbehandlung in der Postmenopause gewandt. Alternativ kommen selektive Estradiol-Rezeptor-Modulatoren (SERMs) für die Osteoporosetherapie in Betracht. Raloxifen ist eine Substanz diesen Typs. Als Östrogenagonist wirkt es nur auf Knochen und Leber, nicht aber auf den Uterus. An der Brustdrüse hat es sogar einen antiöstrogenen Effekt.

Biphosphonate: Es handelt sich um Analoga des anorganischen Pyrophosphats, die im Knochen durch direkte inhibitorische Effekte auf die Osteoklasten antiresorptiv wirken und in der Osteoporosetherapie zum Standard geworden sind. Präparate sind:

- **Alendronsäure:** Dosis morgens 10 mg/Tag oder 70 mg 1-mal/Woche.
- **Risedronsäure:** Dosis morgens 5 mg/Tag.

Beide Medikamente müssen 30 Minuten vor dem Frühstück eingenommen werden, gefolgt von einem Glas Wasser. Danach soll für 30 Minuten eine aufrechte Körperhaltung eingenommen werden, um Ösophagusreizungen zu vermeiden.

Parathormon: In hohen Dosen kontinuierlich appliziert, bewirkt Parathormon Demineralisierung und Osteopenie. Intermittierend verabreicht, stimuliert es jedoch die Knochenbildung. In mehreren Studien wurde gezeigt, das die Knochenmasse der Spongiosa zunimmt, während sich an der Kompacta nichts ändert. Kandidaten für die Parathormontherapie sind Frauen mit vertebralen Kompressionsfrakturen. Im Handel ist ein humanes PTH-Fragment (1–34) mit voller Wirksamkeit (Teriparatid). Davon werden 20 µg/Tag s.c. injiziert. Behandlungsdauer maximal 18 Monate. Gleichzeitig sollen Calcium und Vitamin D gegeben werden.

9.3.7 Osteomalazie

Definition. Knochenerweichung im Erwachsenenalter durch mangelhafte Mineralisation der organischen Grundsubstanz. Die Mineralisationsstörung des wachsenden Skeletts (bis zum Epiphysenschluss) und ihre Auswirkungen auf die Skelettentwicklung fallen unter den Begriff der Rachitis.

Vorkommen und Häufigkeit. Osteomalazie und Rachitis sind in den westlichen Industrieländern durch Vorbeugungsmaßnahmen und gute Ernährung selten geworden. In China, Indien, Nordafrika und im Mittleren Osten trifft man sie noch relativ häufig an. Hauptursache ist ein Vitamin-D-Mangel infolge ungenügender kutaner Vitamin-D-Synthese (dunkles Hautkolorit, zu wenig Sonnenlichtexposition durch Verschleierung und Verbleiben in Wohnzelten). Hinzu kommen Vitamin-D-arme Ernährung und vielleicht eine Calciumresorptionsstörung durch den Phytinsäuregehalt der reichlich konsumierten Zerealien. Mit subklinischen D-Hypovitaminosen ist auch in westlichen Breiten zu rechnen. So fand man in Boston bei der Mehrzahl der stationären Patienten einer medizinischen Klinik mäßig bis stark erniedrigte Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin-D. Im Erwachsenenalter begünstigt leichter bis mittelgradiger Vitamin-D-Mangel das Entstehen einer Osteoporose. Zur Osteomalazie kommt es erst, wenn das Vitamin-D-Defizit so groß wird, dass eine Hypophosphatämie resultiert.

Ätiologie. Die Mineralisation der Knochenmatrix erfordert am Osteoid ausreichende Konzentrationen von Calcium- und Phosphationen sowie die Ausschaltung von Inhibitoren der Calciumphosphatablagerung.

Aus unterschiedlichen Ursachen sind bei der **Osteomalazie** und bei der **Rachitis** einzelne oder mehrere dieser Bedingungen nicht erfüllt.

Ausfall des Vitamin D: Folgende Ursachen kommen in Betracht:

- **Vitamin-D-Mangel:** Aufgrund von spärlicher Sonnenlichtexposition (inadäquate endogene Synthese), Vitamin-D-armer Ernährung oder Resorptionsstörungen des fettlöslichen Vitamin D (intestinale Malabsorption, hepatobiliäre Erkrankungen, exkretorische Pankreasinsuffizienz).
- **Störungen des Vitamin-D-Stoffwechsels:**
  - Mangelhafte 25-Hydroxylierung von Vitamin D in der Leber: Bei fortgeschrittener Leberzirrhose (selten).
  - Beschleunigter Abbau von Vitamin D in der Leber zu inaktiven Metaboliten: Bei langzeitiger Kombinationsbehandlung mit antiepileptischen Medikamenten (Primidon, Phenytoin, Carbamazepin).
  - Mangelhafte renale 1-Hydroxylierung von 25-(OH)D zu Calcitriol: Bei autosomal-rezessiv erblichem Defekt der 25-(OH)D-1α-Hydroxylase und erworbenem Defizit des Enzyms bei chronischer Niereninsuffizienz.
  - Calcitriol-Resistenz: Unwirksamkeit des Calcitriols infolge unterschiedlicher autosomal-rezessiv erblicher Defekte seines intrazellulären Rezeptor-Proteins.

Hypophosphatämie: Sie kann folgende Ursachen haben:

- **Phosphatmangel:** Vorkommen bei jahrelanger Einnahme phosphatbindender Antazida. Ein nutritives Phosphatdefizit entsteht nur durch Hunger, da Phosphate in den Nahrungsmitteln weit verbreitet sind. Auch chronische Diarrhöen führen nicht zur Hypophosphatämie.
- **Renale Phosphatverluste:** Häufigste Ursache sind tubuläre Nierenerkrankungen mit gesteigerter Ausscheidung von anorganischem Phosphat.
  - **X-chromosomale Hypophosphatämie (Phosphatdiabetes, Vitamin-D-resistente Rachitis):** Dominantes, familiär und sporadisch auftretendes Erbleiden. Es besteht eine Störung der Phosphatrückresorption im proximalen Tubulus. Besonderheiten dieser Rachitisform sind das Fehlen einer proximalen Myopathie und eine Zunahme der Knochenmasse, die im Erwachsenenalter fortschreitet und mit einer kalzifizierenden Enthesopathie an der Wirbelsäule und den Gelenken assoziiert ist.
  - **Autosomal-rezessive Hypophosphatämie mit Hyperkalziurie:** Es besteht ein tubulärer Defekt der Phosphatrückresorption. Manifestationen: Rachitis mit Myopathie, Hypophosphatämie, Normokalzämie, erhöhtem Plasmaspiegel von 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D und vermehrter renaler Calciumausscheidung.
  - **Idiopathische hypophosphatämische Osteomalazie im Erwachsenenalter:** Seltenes Krankheitsbild mit klinisch ausgeprägter Osteomalazie, proximaler Myopathie und Enthesopathie.
  - **Onkogene hypophosphatämische Osteomalazie:** Kommt bei benignen oder malignen Geschwülsten überwiegend mesenchymalen Ursprungs (Hämangiome, Fibrome, Riesenzelltumoren) vor. Sie sezernieren ein Polypeptid (Phosphatonin), das an der Niere angreift. Nach totaler Tumorentfernung heilt die Osteomalazie vollständig aus.

Renale tubuläre Azidosen: (▶ Kap. 3.3.2) Zur Entstehung einer Rachitis bzw. Osteomalazie tragen bei diesen teils hereditären, teils erworbenen Azidoseformen mehrere **Mechanismen** bei.

- Erstens wird durch die Azidose die renale Hydroxylierung von 25-(OH)D zu 1,25-$(OH)_2$D und damit die enterale Resorption von Calcium und Phosphat gehemmt.
- Zweitens nimmt bei der Azidose die proximale Calciumrückresorption ab, während der Calciumbestand des Skeletts vermehrt als Säurepuffer in Anspruch genommen wird.
- Drittens liegt beim Typ II der renalen tubulären Azidose meistens ein Fanconi-Syndrom mit herabgesetzter proximaler Phosphatrückresorption und daraus resultierender Hypophosphatämie vor, die den Mineralisationsprozess stark beeinträchtigt.

Pathogenese.

Mangel an Vitamin D: Der für die Mineralisation notwendige Vitamin-D-Metabolit **Calcitriol** wird entweder in zu geringer Menge gebildet oder er trifft auf einen defekten Rezeptor. Konsequenzen: Ungenügende Aktivierung des Calcitriolrezeptors → Rückgang der intestinalen Calciumresorption → Hypokalzämie → sekundärer Hyperparathyreoidismus → Steigerung der Knochenresorption (Osteopenie), Wiederanstieg des Plasmacalciums (in schweren Fällen persistierende Hypokalzämie), Hyperphosphaturie → Hypophosphatämie → verzögerte und mangelhafte Mineralisation des Osteoids. Bei der **Rachitis** ist auch die **Mineralisation** der **Knorpelmatrix** in der **Epiphysenfuge** inadäquat. Es kommt zur Elongation, Desorganisation und Auftreibung des Säulenknorpels in der Wachstumszone und zur **Störung der enchondralen Ossifikation.** Die Kortikalis wird durch den sekundären Hyperparathyreoidismus demineralisiert. Die **Folgen** sind **Epiphysendysplasie, verzögerter Fontanellenschluss** und **Knochenverbiegungen.** Die **Ursache** des Versagens der Vitamin-D-abhängigen Calciumresorption kann eine **Hypophosphatämie** sein. Bei isolierter chronischer Hypophosphatämie verhindert der Mangel an Phosphationen eine normale Mineralisation des Osteoids. Da kein Calciumdefizit besteht, kommt es im Gegensatz zum Vitamin-D-Mangel nicht zum sekundären Hyperparathyreoidismus und folglich zu keiner Osteopenie. Die Knochendichte, zu der auch das Osteoid beiträgt, steigt sogar häufig an.

Klinik. Schleichend beginnende **Skelettschmerzen**, die bei Belastung zunehmen und mit der Zeit große Heftigkeit erreichen können. Sie treten bei der **Osteomalazie generalisiert** auf, während der Schmerz bei der **Osteoporose** eher **lokalisiert** mit den Prädilektionsstellen **Wirbelsäule, Schultern, Becken, Oberschenkel** und **Fersen** auftritt. Schmerzauslösend wirkt die Zerrung und Dehnung des Periosts durch Muskeln und Bänder. Nur in schweren Fällen kommt es zu Deformierungen wie O-Beinen, Glockenthorax, Kyphoskoliose oder Kartenherzbecken. Unabhängig von den Skelettveränderungen entwickelt sich eine **proximale Muskelschwäche**, die zu Gangstörungen (Watschelgang) führen kann. Die Ursache dieser Myopathie ist ungeklärt.

Die **klinischen Erscheinungen** der **Rachitis** seien hier kurz zusammengefasst:
- Nachgeben der Schädelknochen bei Fingerdruck (Kraniotabes)
- unproportional großer Schädel mit plattem Hinterkopf (Caput quadratum)
- verzögerter Fontanellenschluss
- Auftreibung der Knorpel-Knochengrenze der Rippen (»Rosenkranz«)
- becherförmige Auftreibung der distalen Enden von Radius, Ulna, Tibia und Fibula
- Brustkorbdeformitäten
- Sitzbuckel
- O-Beine.

Hinzu kommen **Adynamie der Muskulatur,** »Froschbauch« durch Hypotonie der Bauchmuskeln, **verzögertes Gehen lernen** und in schweren Fällen eine **hypokalzämische Tetanie.**



Abb. 9.20. Osteomalazie mit Looser-Umbauzonen in der Ulna (aus Zeidler et al.: Interdisziplinäre klinische Rheumatologie. Springer, Berlin 2001)

Diagnostik.

Röntgenbefunde: Eine generalisierte **Abnahme der Knochendichte** (Osteopenie) und Verschmälerung der Kortikalis haben Osteomalazie und Osteoporose gemeinsam. Abweichend von der Osteoporose findet man bei der Osteomalazie eine Konturunschärfe trabekulärer und kortikaler Grenzflächen, die den Knochenaufnahmen ein verwaschenes Aussehen gibt. Durch die Ablagerung von überschüssigem Osteoid können trotz gestörter Mineralisation Bezirke mit erhöhter Knochendichte entstehen. Pathognomonisch sind die **Looser-Umbauzonen,** Aufhellungsbänder mit Rändern höherer Dichte, die senkrecht zur Kortikalis verlaufen und nicht den gesamten Schaft durchziehen (Abb. 9.20). Dabei handelt es sich um Infraktionen, deren Spalt mit Osteoid ausgefüllt ist. Ein ausgeprägter sekundärer Hyperparathyreoidismus führt zur subperiostalen Knochenresorption an den Phalangen, ferner zur Verbreiterung des Symphysenspaltes und der Sakroiliakalgelenke.

Zu den typischen **Röntgenzeichen der Rachitis** gehören **verbreiterte Epiphysefugen** und **becherförmige Metaphysen** mit ausgefranster Begrenzung.

Laborbefunde: Sie lassen sich in nachstehende Kategorien unterteilen.

- **Konstellation bei Vitamin D-Mangel, Störungen des Vitamin D-Stoffwechsels und Vitamin D-Resistenz:** Hypokalzämie, Hypophosphatämie, erhöhte Aktivität der alkalischen Serumphosphatase und Hypokalziurie. Als Zeichen des sekundären Hyperparathyreoidismus erhöhtes Serum-PTH und gesteigerte Ausscheidung von cAMP in den Urin. Bei Mangel an Vitamin D ist sein Hauptmetabolit im Serum, das 25-(OH)D erniedrigt, während das 1,25-$(OH)_2D$ (das durch PTH-Stimulation erhöht sein müsste) niedrig-normal oder ebenfalls erniedrigt ist.
- **Konstellation bei chronischer Hypophosphatämie:** Normokalzämie, erhöhte Aktivität der alkalischen Serumphosphatase, Hyperphosphaturie. Keine Erhöhung des Serum-PTH.
- **Konstellation bei renaler glomerulärer Osteodystrophie:** Hypokalzämie, Hyperphosphatämie, erhöhte Aktivität der alkalischen Serumphosphatase, Harnstoff und Kreatinin im Serum erhöht, 25-(OH)D normal oder erniedrigt, 1,25-

$(OH)_2D$ erniedrigt oder niedrig normal. Serum-PTH erhöht, Hypokalziurie.

- **Konstellation bei azidotischen Formen der Osteomalazie und Rachitis:** Hypokalzämie, Hypophosphatämie, erhöhte Aktivität der alkalischen Serumphosphatase, Kreatinin und Harnstoff im Serum hoch normal oder normal. Serum PTH erhöht, Hyperkalziurie.

Knochenbiopsie mit Tetrazyklinmarkierung: Sichert in Zweifelsfällen die Diagnose Osteomalazie. Im histologischen Bild unentkalkter Knochenstanzen aus dem Beckenkamm tragen im Normalfall weniger als 27% der Knochenbälkchen einen Osteoidsaum. Bei der Osteomalazie sind bis zu 100% der Bälkchenoberfläche mit einer verbreiterten Osteoidschicht bedeckt. Tetrazyklin markiert im gesunden Knochen die Kalzifizierungsfront, nach einmaliger Gabe in Form eines dünnen unter UV-Licht sichtbaren Fluoreszenzstreifens. Eine zweite Gabe nach 10–21 Tagen erzeugt parallel dazu einen zweiten Streifen, dessen Abstand zum ersten ein Maß für die Mineralisationsrate darstellt. Bei der Osteomalazie findet man keine scharf abgegrenzte Tetrazyklineinlagerung.

Therapie.

Exogener Vitamin-D-Mangel (Fehlernährung, Sonnenlichtdefizit): Die prophylaktisch effektiven Dosen von 100 IE für Erwachsene und 400 IE (10 µg) für Kinder sind während 6–12 Wochen auf Tagesdosen von 800–4000 IE zu erhöhen. Alternativ können über den gleichen Zeitraum einmal wöchentlich 50.000 IE gegeben werden. Calcium und Phosphat sind ausreichend zuzuführen. Meistens genügen die in der Nahrung enthaltenen Mengen. Die Heilung erfolgt innerhalb einiger Wochen.

Vitamin-D-Malabsorption: Orale Applikation von Vitamin D in Tagesdosen von 50.000–100.000 IE, kombiniert mit großen Calciumdosen (täglich 4 g Calciumcarbonat). Alternative: 10.000 IE/Tag intramuskulär.

Stoffwechselstörungen des Vitamin D: Substitution mit hohen Dosen von 25-Hydroxy-Vitamin-D, zuverlässiger mit Calcitriol (0,25–1,0 µg/Tag).

Vitamin-D-Resistenz: Auf Höchstdosen von Calcitriol spricht nur die Hälfte der Patienten an. Bei den übrigen ist eine fortlaufende intravenöse Calciumsubstitution erforderlich.

Hypophosphatämie: Orale Phosphatsubstitution, kombiniert mit 1,25-$(OH)_2D$ in angepasster Dosierung, um eine Hypokalzämie mit sekundärem Hyperparathyreoidismus zu vermeiden. Alkaligaben bei renalen tubulären Azidosen. Tumorresektion bei onkogener Osteomalazie.

9.3.8 Osteopetrosis

Definition. Seltene erbliche Störungen der Osteoklastenfunktion, verbunden mit einer Massen- und Dichtezunahme des knöchernen Skeletts, teilweise auch mit Knochenmarkinsuffizienz.

Synonyme. Albers-Schönberg- oder Marmorknochenkrankheit.

Ätiologie und Pathogenese. Die maligne infantile Form wird autosomal-rezessiv, die benigne adulte Form autosomal-dominant übertragen. Eine intermediäre, autosomal-rezessiv erbliche Form, ist mit einer renalen tubulären Azidose vom Typ I assoziiert.

In unterschiedlichem Grad liegt bei allen Formen eine **Funktionsstörung** der Osteoklasten vor, deren Zahl normal oder herabgesetzt sein kann. Die Folge ist eine **Hemmung** der **Knochenresorption**, während die **Knochenbildung normal** verläuft und das **Knochenmark verdrängt**.

Primär handelt es sich um genetische Defekte der hämatopoetischen Stammzellen, von denen die Osteoklasten über die Monozytenreihe abstammen. Bei der **infantilen Form** ist auch die Fähigkeit der zirkulierenden Monozyten zur Produktion von Superoxiden defizitär und dadurch die **Infektresistenz herabgesetzt.**

Klinik und Therapie.

Infantile Osteopetrosis: Manifestation bei der Geburt oder im Säuglingsalter. Die Vermehrung und Verdichtung der Knochensubstanz führt zur Schädelvergrößerung mit Verengung der Austrittsstellen für die Hirnnerven. **Komplikationen:** Optikusatrophie mit Erblindung, Gehörnervenschädigung mit Schwerhörigkeit bis zur Taubheit. Die Verdrängung des Knochenmarks stimuliert die extramedulläre Hämatopoese mit Hepatosplenomegalie.

Eine **Remission** aller Veränderungen ist durch frühe **Stammzellentransplantation** von einem HLA-kompatiblen Spender möglich. Damit ist die Schlüsselrolle der hämatopoetischen Stammzellen für die infantile Osteopretosis erwiesen. Vorübergehende **palliative Wirkung** hat **Calcitriol.**

Adulte Form: In 50% der Fälle asymptomatisch. Die Diagnose wird bei diesen Patienten im Jugend- oder Erwachsenenalter erst bei einer Röntgenuntersuchung aus anderem Anlass gestellt. **Manifestationen** sind **Frakturen, Osteomyelitiden** und **Hirnnervenlähmungen.** Extramedulläre Hämatopoese und Blutbildveränderungen kommen nicht vor. Im Serum sind Calcium, Phosphor und alkalische Phosphatase normal. Dagegen ist die saure Serumphosphatase häufig erhöht. Der Verlauf ist gutartig, eine Therapie nicht erforderlich.

Intermediäre Form: Der **genetische Defekt** betrifft das in den Osteoklasten und Tubuluszellen vorkommende **Enzym Carboanhydrase II.** Die Osteoklasten können folglich keine Salzsäure zur Knochenresorption sezernieren und die Tubulusepithelien nur vermindert H-Ionen ausscheiden. **Hauptmanifestation** der Osteopterosis sind **rezidivierende Frakturen.** Auch Osteomyelitiden kommen vor. Die Basalganglien weisen Kalkeinlagerungen auf. Die **Therapie** beschränkt sich auf die **Korrektur der Azidose.**

9.3.9 Morbus Paget

Definition. Chronische Skeletterkrankung mit herdförmigem Knochenumbau unter starker Beschleunigung des lokalen Knochenumsatzes. Von Paget (1877) als Osteitis deformans bezeichnet.

Vorkommen und Häufigkeit. Die Verbreitung des Morbus Paget ist wegen der zahlreichen asymptomatischen Fälle schwierig zu bestimmen. Sie scheint unter der weißen Bevölkerung ziemlich gleichmäßig zu sein. In Europa ergaben Autopsieserien, dass von den Männern im mittleren Alter 3–4% und im höheren Alter 10–15% befallen waren. Das Verhältnis von Männern zu Frauen unter den Erkrankten wird mit 3:2 angegeben. In 14% der Fälle ist die Familienanamnese positiv, was auf eine genetische Disposition hinweist. In Asien und Schwarzafrika kommt der Morbus Paget offenbar selten vor.

Ätiologie und Pathogenese. Die Krankheitsursache ist ungeklärt, wenngleich es Hinweise auf einen Virusbefall der Osteoklasten gibt. Ihre Zellkerne enthalten Einschlüsse, in denen Antigene, mRNA und Nukleokapside verschiedener Paramyxoviren nachgewiesen wurden. Der Knochenumbauprozess im befallenen Skelettareal durchläuft 3 Phasen, die im einzelnen Knochen auch nebeneinander angetroffen werden können:

9

- **Initiale osteolytische oder osteoporotische Phase:** Abnorme Steigerung der Knochenresorption durch überaktive vielkernige Osteoklasten, die nicht durch eine entsprechende Zunahme der Osteoblastenaktivität kompensiert wird. Es kommt zu einer zirkumskripten Osteoporose, die am Schädeldach gut zu erkennen ist, an anderen Stellen jedoch übersehen werden kann.
- **Gemischte Phase:** Folgt im Abstand von Jahren mit einer bis zu 20fachen Steigerung der Turnoverrate des Knochens, wobei sich exzessive Resorption und Neubildung entsprechend ihrer physiologischen Koppelung (▶ Kap. 9.3.1) annähernd die Waage halten. Da neben lamellärem viel ungeordneter Geflechtknochen gebildet wird, verändert sich die Knochenarchitektur erheblich. Das Trabekelmuster wird grobsträhnig und unregelmäßig. Die Knochen nehmen an Umfang zu, ihre Kortikalis ist ungleichmäßig verdickt, das hämatopoetische Knochenmark wird durch ein lockeres, stark vaskularisiertes Stroma ersetzt. Der erkrankte Knochen verliert an Stabilität. Bei der Remodellierung kommt es unter dem Zug der Muskeln zu Deformierungen. Traumen führen leicht zu Infraktionen oder Querbrüchen. Infolge der gesteigerten Osteoblastenfunktion ist die Aktivität der alkalischen Serumphosphatase stark erhöht.
- **Osteoplastische oder sklerotische Phase:** Nachlassen der osteoklastischen im Verhältnis zur osteoblastischen Aktivität mit Übergang in den ruhenden »ausgebrannten« Paget-Knochen. Durch Überwiegen der Knochenneubildung entstehen harte, sehr dichte und weniger vaskularisierte Skelettareale, deren Mark hauptsächlich aus Fettzellen besteht.

Sekundäre Tumoren: Im Paget-Knochen entstehen bei 2–4% der symptomatischen und <1% aller Patienten multizentrisch hochmaligne Osteosarkome mit osteolytischer Aktivität, die früh metastasieren und eine schlechte Prognose haben. Auch Fibrosarkome und Chondrosarkome kommen vor. An benignen Tumoren ohne Metastasierungstendenz werden granulomähnliche Riesenzelltumoren beobachtet, die gut auf Glukokortikoide ansprechen.

Klinik. Der Morbus Paget manifestiert sich mono- oder polyostotisch mit asymmetrischem Befallsmuster. Prädilektionsstellen sind Schädeldach, Klavikula, Rippen, Femur, Humerus, Brust- und Lendenwirbelsäule. In den betroffenen Knochen breitet sich der Prozess gewöhnlich von einem bis zum anderen Ende aus. Die **lokalisationsabhängigen Symptome** sind:
- Kopfschmerzen und Zunahme des Kopfumfangs (Hutgröße) bei Befall der Schädelkalotte
- Schwerhörigkeit bei Scheitelbeinbefall
- Rückenschmerzen und Wurzelreizungen bei Wirbelkörperherden
- Knochenschmerzen und Verkrümmung an Oberschenkeln oder Oberarmen
- Arthritis im Hüft- oder Kniegelenk durch Übergreifen des Umbauprozesses vom angrenzenden Beckenknochen oder Femur her.

Infolge reflektorischer Vasodilatation und Stoffwechselsteigerung ist die Haut über den erkrankten Extremitätenabschnitten häufig erwärmt. Ausgedehnte polyostotische Läsionen steigern durch ihre Hypervaskularisierung das Herzzeitvolumen und können bei vorgeschädigten Herzen zur Insuffizienz (high-output-failure) führen.

Diagnostik. Viele Patienten bleiben asymptomatisch. In diesen Fällen sind Paget-Herde auf Röntgenaufnahmen des Skeletts ein Zufallsbefund. Manchmal ergibt sich die Diagnose anlässlich einer routinemäßigen Laboruntersuchung aus dem Nachweis einer isolierten Erhöhung der alkalischen Serumphosphatase.

Radiologische Befunde: Im Frühstadium glatt begrenzte Osteolyseherde, an deren Stelle später die Umbauzone mit verbreitertem und vergröbertem Knochen tritt (◘ Abb. 9.21). Die Kortikalis ist verdickt und geht unscharf in die abnorm strukturierte Spongiosa über. Das Schädeldach erhält nach initialer zirkumskripter Osteoporose ein watteähnliches Aussehen. An Wirbelsäule und Becken dominieren dichte Sklerosierungen. Die Wirbelköper weisen eine rahmenförmige Verdichtung auf und können bikonkav deformiert sein. In den langen Röhrenknochen geht dem deformierten Abschnitt, der stets an der Epiphyse beginnt, oft eine flammenförmige Osteolysezone voraus. Femur und Humerus sind nicht selten verbogen. Mechanische Belastungen führen leicht zu Frakturen oder Infraktionen (Pseudofrakturen) der befallenen Knochen. **Computer-** und **Kernspintomographie** werden vor allem im **Wirbelsäulenbereich** zur Abgrenzung von Paget-Herden gegen andere Läsionen herangezogen.



Abb. 9.21. Morbus Paget. In der distalen Tibia Auflockerung der kortikalen Struktur, Rarefizierung in der konvexen, Verdichtung in der konkaven Seite. Proximale Tibia unauffällig (aus Zeidler et al.: Interdisziplinäre klinische Rheumatologie. Springer, Berlin 2001)

Das ^{99m}**Technetium-Knochenszintigramm** ist diagnostisch sehr hilfreich, weil die Isotopenspeicherung alle Stellen aktiver Knochenbildung und damit auch die floriden Paget-Herde markiert. Es deckt das Frühstadium der Erkrankung noch vor der Röntgenuntersuchung auf, zeigt die Ausdehnung des Befalls und Therapieeffekte. Ein inaktiver bzw. »ausgebrannter« Paget-Knochen speichert nicht mehr.

Knochenbiopsie: Im floriden Stadium der Paget-Krankheit weist die Knochensubstanz zahlreiche Lakunen auf mit übergroßen Osteoklasten, die bis zu 100 Zellkerne enthalten. Entsprechend sind die knochenbildenden Osteoblasten vermehrt. Die Kollagenfasern des Osteoids verlaufen ungeordnet. Das Knochenmark zeigt eine peritrabekuläre Fibrose. Der inaktive Paget-Knochen ist durch ein Mosaikmuster gekennzeichnet, das von den Zementlinien vieler kleiner Verknöcherungsherde gebildet wird.

Laborbefunde: Als Marker für die gesteigerte Osteoblastentätigkeit ist die Aktivität der alkalischen Phosphatase des Serums im aktiven Stadium der Paget-Krankheit deutlich erhöht. Bei erfolgreicher Therapie und im inaktivem Stadium fällt sie allmählich zur Norm ab. Im Urin werden die Osteolysemarker Pyridinolin und Desoxypyridinolin vermehrt ausgeschieden. Die Serumkonzentrationen von Calcium und Phosphor sind in der Regel normal. Bei Immobilisierung kann es durch das Überwiegen der Knochenresorption zur Hyperkalzämie und Hyperkalziurie kommen. Wenn die Knochenneubildung beim Umbauprozess stärker wird als die Resorption, steigt der PTH-Spiegel des Serums an.

Therapie.

Medikamente: Patienten mit lokalisiertem asymptomatischem Paget-Befall sind nicht behandlungsbedürftig. Als **Indikationen** für eine medikamentöse Behandlung gelten: persistierende Knochenschmerzen, Läsionen mit Hauterwärmung, Nervenkompressionen, Schwerhörigkeit, progrediente Deformierungen, Hüft- oder Kniegelenkbeteiligung, Hyperkalzämie, Frakturen, Operationsvorbereitung und eine auf mehr als das doppelte erhöhte alkalische Serumphosphatase.

- **Biphosphonate:** Standardmittel mit guter Wirksamkeit. An **oralen Präparaten** stehen **Aledronsäure** und **Risedronsäure** zur Verfügung. Dosierung und Einnahme wie bei Osteoporose (▶ Kap. 9.3.6). Wenn sich die alkalische Phosphatase nach wenigen Monaten normalisiert hat, wird die Behandlung ausgesetzt, da mit längeren Remissionen zu rechnen ist. Etwas intensiver wirkt die **intravenöse Behandlung,** die mit **Palmidronsäue** (60 mg in 500 ml Kochsalzlösung über 4 Std. insgesamt 1–3 Infusionen im Abstand von 1–2 Wochen) oder **Zoledronsäure** (einmalige Infusion von 100 ml mit 5 mg).

> **Biphosphonate sind mit oralem Calcium (500 mg/Tag) und Vitamin D (1000 IE/Tag) zu kombinieren, um einer Osteoporose vorzubeugen.**

- **Calcitonin:** Wegen seiner zum Teil zentralen analgetischen Wirkung kommt es bei Nervenkompressionsschmerz in Betracht, Dosis: 50–100 IE Salm-CT subkutan, zunächst täglich. Zur Basistherapie wird es nicht mehr verwendet.

Orthopädisch-chirurgische Eingriffe: Osteotomien bei Deformierungen von Femur und Tibia, Verschraubung von Frakturen, Gelenkersatz bei Destruktion der Hüft- und Kniegelenke.

9.3.10 Hereditäre Skelett- und Bindegewebeerkrankungen

Erbliche Skeletterkrankungen betreffen primär die organische Knochenmatrix und damit vor allem die Kollagensynthese, deren Defekte sich zugleich am Bindegewebe des Knorpels, der Haut,

der Augen und Gefäße sowie an Basalmembranen manifestieren können. Bisher sind 19 Kollagentypen bekannt. Das Osteoid besteht zu 90% aus dem Typ-I-Kollagen, während im Knorpel Typ-II-Kollagen vorherrscht. Neben verschiedenen Kollagentypen enthält das Bindegewebe von Haut, Bändern, Sehnen und Aorta elastische Fasern aus Elastin, assoziiert mit dem Glykoprotein Fibrillin. Die hydrophilen Proteoglykane sind im Knorpel reichlich, in den übrigen Bindegeweben und im Knochen nur spärlich vorhanden.

Osteogenesis imperfecta

Ätiologie und Pathogenese: Die überwiegend autosomal-dominant vererbte oder sporadisch auftretende Störung der Knochenbildung wird durch unterschiedliche Mutationen der für das Typ-I-Kollagen zuständigen Gene verursacht. Das Kollagenmolekül vom Typ I besteht aus zwei α1-Ketten und einer α2-Kette, die zu einer Tripelhelix verdrillt sind. Durch Anlagerung und Quervernetzung bilden jeweils 5 Moleküle pentamere Mikrofibrillen, die in der Längsrichtung verknüpft werden. In Osteoblasten bzw. Fibroblasten entstehen als primäre Genprodukte die Typ-I-Prokollagenketten α1 und α2. Erst nach der Tripelhelixbildung wird das Prokollagen in die extrazelluläre Matrix ausgeschieden, wo durch Abspaltung der endständigen Peptide von den drei Ketten das fertige Typ-I-Kollagenmolekül entsteht. Mutationen können am Gen für die α1-Kette oder am Gen für die α2-Kette des Prokollagens erfolgen. Insgesamt wurden bei der Osteogenesis imperfecta an den beiden Genen mehr als 150 unterschiedliche Mutationen gefunden. Vom Locus der Genmutation hängt es ab, welches Ausmaß die Synthesestörung und die klinischen Manifestationen erreichen.

Klinik. Nach dem Schweregrad lassen sich in einer vereinfachten Klassifizierung **3 Erkrankungstypen** unterscheiden:

- **Typ I:** Häufigkeit unter Neugeborenen 1:30.000.
  Symptome: Blaue Skleren (verdünnte Kollagenschicht auf den Skleren), leicht erhöhte Knochenbrüchigkeit, die den Betroffenen verborgen bleiben kann, progrediente Schwerhörigkeit nach dem 30. Lebensjahr, bei manchen Patienten braun-gelbe Zahnflecken durch ungenügende Dentinbildung.
- **Typ II:** Häufigkeit unter Neugeborenen 1:60.000. Letale Form mit Exitus in utero oder kurz nach der Geburt infolge multipler Knochenbrüche und Pneumonie.
- **Typ III:** Häufigkeit unter Neugeborenen 1:20.000.
  Symptome: Weiße oder blaue Skleren, die im Erwachsenenalter weiß werden. Mittelschwere bis schwere Knochenbrüchigkeit bei herabgesetzter Knochendichte, die sich häufig nach der Pubertät bessert und erst im Alter wieder zunimmt, vor allem bei Frauen in der Postmenopause. Multiple Frakturen führen zu Deformierungen der Gliedmaßen und zur Kyphoskoliose mit Beeinträchtigung der Lungenfunktion. Die Zähne sind normal oder defekt. Schwerhörigkeit tritt fast immer ein. Durch basale Impression entsteht mitunter ein Hydrozephalus.

  Weitere **Auswirkungen** sind habituelle Gelenkluxationen, Aorteninsuffizienz, Mitralklappenprolaps und Fragilität der großen Blutgefäße.

Diagnose. Sie ergibt sich aus der typischen **Befundkonstellation** und der **positiven Familienanamnese**. Der Schweregrad der Erkrankung kann innerhalb einer Sippe variieren. Nicht wenige Fälle entstehen durch Neumutationen in den Keimzellen phänotypisch gesunder Väter oder Mütter. Schwere Skelettveränderungen lassen sich mit der pränatalen Sonographie von der 16. Woche ab nachweisen. Mutationen der Prokollagenketten sind mittels DNA-Sequenzierung in Chorionbiopsien schon in der 8–12 Woche zu erfassen.

Therapie. Die Frakturen sind bei Kindern wenig disloziert und heilen unter üblicher Behandlung normal. Das Längenwachstum lässt sich mit Wachstumshormon verbessern, die Schwerhörigkeit durch eine Stapedektomie. Die Behinderung durch Deformierungen schließt erfolgreiche berufliche Karrieren nicht aus.

Ehlers-Danlos-Syndrom

Ätiologie und Pathogenese. Das Syndrom umfasst erbliche Entwicklungsstörungen des Bindegewebes, die sich hauptsächlich in einer Überdehnbarkeit der Haut und Überstreckbarkeit Gelenke manifestieren. In den meisten Fällen liegen genetische Defekte der Kollagensynthese vor, die erst teilweise aufgeklärt sind. Einige betreffen die Prokollagene I, III und V. Auch das für die Kollagenvernetzung wichtige Enzym Lysyl-Hydroxylase kann mutationsbedingt defizitär sein.

Klinik. Nach dem Erbgang, den klinischen Manifestationen und dem biochemischen Defekt lassen sich 10 Typen unterscheiden, mit einer Inzidenz von zusammen rund 1:5000. Viele leichte Fälle werden nicht erfasst. Die Organsymptome sind in variabler Ausprägung und Kombination anzutreffen.

Haut: Überdehnbar, kann weit abgezogen werden, legt sich beim Loslassen wieder elastisch der Unterlage an. Durchscheinend mit sichtbaren Venen, leicht verletzlich, besonders an druckbelasteten Stellen (Ellenbogen, Knie), heilt mit atrophischen, pigmentierten Narben ab. Ekchymosen bei geringfügigen Traumen.

Bänder und Gelenke: Überdehnbare Bänder, Gelenke schlaff und überstreckbar, zu Spontanluxationen neigend. Leichte bis nicht reponierbare Dislokationen der Hüft- und Schultergelenke. Es kommen rasch progrediente Skoliosen vor. Senkfußbildung.

Gefäße und Herz: Varikosis, Aneurysmen und Ruptur großer Arterien (Aorta), Mitralklappenprolaps.

Abdomen: Hernien, Divertikelrupturen, Uterusrupturen unter der Geburt, Blutungsgefahr bei Sektio und Episiotomie.

Augen: Kegelförmige Vorwölbung der Hornhautmitte (Keratokonus), Myopie, selten Fragilität der Sklera und Perforation des Augapfels.

Therapie. Vermeidung von Traumen. Sorgfältige Wundnähte ohne Gewebespannungen. Operative Bänderverkürzung bei Luxationen problematisch, weil die Nähte schlecht halten.

Prophylaxe. Sonographische Kontrolle der Aorta zur Früherkennung von Aneurysmen. Schwangerschaftsüberwachung.

Prognose. Trotz der verschiedenen Komplikationen ist die Lebenserwartung meistens normal.

Osteochondrodysplasie

Ätiologie und Pathogenese. Es handelt sich um eine Gruppe erblicher Skeletterkrankungen mit Störungen der enchondralen Ossifikation, die zu Zwergwuchs, abnormen Körperproportionen und zur Verkürzung der knorpelig vorgebildeten Schädelbasis führen. Gaumenspalten und bestimmte Augenveränderungen (Netzhautablösung, Katarakt, Phthisis bulbi) können hinzukommen.

Der Erbgang ist autosomal-dominant oder autosomal-rezessiv, vereinzelt X-chromosomal. In der Mehrzahl der Fälle liegen Mutationen des Gens für einen Rezeptor des Fibroblastenwachstumsfaktors (FGFR3) vor. Häufig betroffen ist auch das Gen für das im Knorpelgewebe vorherrschende Kollagen vom Typ II. Die über 40 bekannten Mutationen dieses Gens rufen Krankheitsbilder unterschiedlichen Schweregrades hervor. Weitere Mutationen wurden an den Genen für die Kollagen-Typen IX, X und XI nachgewiesen. Es sind aber noch längst nicht alle Gendefekte bekannt.

Den resultierenden **enchondralen Ossifikationsstörungen** liegen Anomalien der Proliferation, Reifung und Degeneration der Chondrozyten zugrunde. Die bindegewebige und periostale Knochenbildung (desmale Ossifikation) ist nicht beeinträchtigt.

Klassifizierung. Nach genetischen, klinischen und radiologischen Kriterien werden mehr als 150 einzelne Typen der Chondrodystrophie unterschieden, von denen die meisten sehr selten vorkommen. Auf das Befallsmuster von Gliedmaßen und Wirbelsäule nimmt folgende Einteilung Bezug:

- **Epiphysäre Dysplasie:** Mangelhafte Entwicklung der epiphysären Knochenkerne an den Enden der langen Röhrenknochen und an den Endflächen der Wirbelkörper, wo sie im 12. Lebensjahr als platte ringförmige Knochenkerne auftreten.
  Folgen: Deformierungen der Wirbelsäule, Achsendeviationen der Extremitäten, Gelenkschäden.
- **Metaphysäre Dysplasie:** Störung der metaphysären Ossifikation infolge mangelhafter Proliferation der Knorpelzellen in den Wachstumsfugen.
  Folgen: Gehemmtes Längenwachstum bei normalem Dickenwachstum der Gliedmaßen und ungestörter Epiphysenentwicklung. Da der Rumpf eine normale Länge erreicht, resultiert ein **disproportionierter Zwergwuchs.**
- **Spondyloepiphysäre Dysplasie:** Mangelhafte Entwicklung der epiphysären Knochenkerne und der Knochenkerne in den Wirbelkörpern.
  Folgen: Wachstumshemmung und Deformierung der Wirbelsäule, Achsendeviationen der Gliedmaßen, Gelenkschäden.
- **Spondylometaphysäre Dysplasie:** Gestörtes Längenwachstum der Gliedmaßen und der Wirbelsäule.
  Folgen: Zwergwuchs mit Verkürzung von Rumpf und Gliedern.

Von den zahlreichen Varianten der Chondrodystrophie können hier nur einige wichtige aufgeführt werden.

Achondroplasie

Mit 5 Fällen auf 100.000 Geburten ist es die häufigste Form. Vererbung autosomal dominant, bei 80% normaler Phänotyp der Eltern, also Spontanmutation. Symptome sind Zwergwuchs mit verhältnismäßig langem Rumpf und Verkürzung der Gliedmaßen. Schädel vergrößert mit verstärkt gewölbter Stirn und Sattelnase. Ausbildung einer lumbalen Hyperlordose mit Kippung des Beckens, die zusammen mit O-Beinen zum Watschelgang führt.

Diastrophischer Zwergwuchs

Autosomal-rezessiv erblicher, Minderwuchs mit verkürzten und verbogenen Gliedmaßen, Beugekontrakturen der großen Gelenke, Klumpfuß und abgespreizten Daumen (»Anhalterdaumen«). Der Kopf ist im Gegensatz zur Achondroplasie normal. Im Verlauf entstehen eine Hyperlordose der Lendenwirbelsäule und eine Kyphose der Hals- und Brustwirbelsäule. Etwa 10% der Patienten sind mental retardiert. Die Körpergröße im Erwachsenenalter beträgt 70–128 cm.

Hypochondroplasie

Autosomal-dominant vererbter, meistens sporadisch auftretender disproportionierter Minderwuchs. Bei der Geburt klinisch nicht erkennbar. Manifestiert sich erst im 2. oder 3. Lebensjahr. Schädel und Rumpflänge sind normal, die Gliedmaßen kurz und plump mit geringer Auftreibung der Metaphysen. Die Wirbelkörper haben eine normale Höhe. Körpergröße im Erwachsenenalter 130–148 cm.

Spondyloepiphysäre Dysplasie

Milde Form des disproportionierten Minderwuchses mit überwiegend X-chromosomal-rezessivem Erbmodus, die sich erst ab dem 10. Lebensjahr manifestiert. Symptome sind Kleinwüchsigkeit mit kurzem Rumpf, Rundrücken mit abgeflachten Wirbelkörpern, dazu Wachstumsstörungen und sekundäre Arthrose der Hüftgelenke. Maximale Körpergröße 130–152 cm.

Marfan-Syndrom

Definition. Erbliche Erkrankung des Bindegewebes mit Anomalien am Skelett, an den Augen und am kardiovaskulären System.

Häufigkeit. Die Inzidenz beträgt bei den meisten Rassen und Völkern 1:10.000.

Ätiologie und Pathogenese. Der Erbgang ist autosomal-dominant. Die meisten Patienten sind heterozygot für eine Mutation am Chromosom 15, die das Fibrillin-1-Gen betrifft. Das Glykoprotein Fibrillin-1 bildet zusammen mit dem amorphen Elastin die elastischen Fasern.

Klinik. Der Schweregrad der Erkrankung, die im Kindesalter manifest wird, variiert erheblich.

Skelettveränderungen: Graziler Hochwuchs, dünne, lange Finger und Zehen (»Spinnenfingrigkeit«), Dislokation des Sternums nach innen = Pectus excavatum (Trichterbrust) oder nach außen = Pectus carinatum (Hühnerbrust,), Kyphoskoliose, überstreckbare Gelenke, Plattfüße, spärliches Fettgewebe, Hernien.

Kardiovaskuläre Veränderungen: Dilatation der Aortenwurzel und Sinus valsalvae. **Komplikationen:** Aorteninsuffizienz, Aortendissektion, Sinusruptur. Schon bei Jugendlichen Mitraklappenprolaps, zur Mitralinsuffizienz fortschreitend.

Augenveränderungen: Subluxation oder Dislokation der Linse, nachweisbar nach Pupillenerweiterung und mit der Spaltlampe. Begünstigt die Katarktbildung. Meistens besteht eine Myopie, die bei höheren Graden zur Netzhautablösung disponiert. Das Sehvermögen bleibt in der Regel normal.

Diagnostik. Bei Ausprägung aller drei Manifestationen und positiver Familienvorgeschichte unschwer zu stellen. Detaillierten Aufschluss ergibt die DNA-Analyse. Bei Mutationen, die in der Mitte des Fibrillin-1-Gens liegen, ist ein schwerer Phänotyp zu erwarten.

Therapie. Kardiologische (echokardiographische) Überwachung. Betarezeptorenblocker gegen die Progredienz von Aneurysmen. Die zur Progredienz neigende Kyphoskoliose bedarf physiotherapeutischer Behandlung.

9.3.11 Entzündliche Knochenkrankheiten

Osteomyelitis

Ätiologie und Pathogenese. Die häufigsten Erreger der infektiösen Knochenerkrankungen sind pyogene Bakterien und Mykobakterien. Am Inokulationsherd entsteht eine nekrotisierende eitrige Entzündung mit Ödem, die sich über die Havers- und Volkmann-Kanäle ausbreitet. Die darin verlaufenden Gefäße werden durch den erhöhten intraossären Druck komprimiert oder durch Thromben verschlossen, so dass außer der entzündlichen eine ischämische Gewebeschädigung eintritt. Enzyme aus aktivierten Phagozyten entkalken die Knochensubstanz und bauen sie ab. Abgestorbene, devaskularisierte Fragmente (Sequester) werden aus dem Knochen herausgelöst. Wenn der Eiter die Kortikalis durchsetzt, kommt es zum subperiostalen Abszess, der bei Kindern durch Stimulation der Osteoblasten des Periosts manchmal eine schalenförmige Knochenauflagerung (Totenlade) erhält. Periostale Abszesse können in die Weichteile durchbrechen, falls sie von einer intrakapsulär gelegenen Metaphyse ausgehen auch in die Gelenke.

Klinik. Nach der **Eintrittspforte** der **Erreger** lassen sich 3 Formen der **akuten Osteomylitis** unterscheiden, die auch bakteriologische und klinische Besonderheiten aufweisen:

- **Hämatogene Osteomyelitis:** Überwiegend eine **Erkrankung** des **Kindesalters.** Prädilektionsstellen sind die gut perfundierten Regionen, weil dort die Erregerabsiedlung begünstigt ist, bei Kindern die Metaphysen der langen Röhrenknochen, bei Erwachsenen die markhaltigen Wirbelkörper. Letztere werden von Krankheitserregern über die A. spinalis oder retrograd über den paravertebralen venösen Plexus erreicht. Der primäre Infektionsherd, von dem die Bakteriämie ausging, bleibt bei Kindern nicht selten unerkannt.
  Symptome: Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl, Schmerzen, Rötung und Schwellung an der betroffenen Extremität, bei vertebraler Osteomyelitis umschriebener Schmerz und reflektorische Muskelverspannung.
  Diagnostik: Initial nur Weichteilschwellung.
  Röntgenbefund: Nach 10 Tagen Periostreaktion, nach 2–6 Wochen Osteolysen.
  Laborbefunde: Starke Beschleunigung der Blutsenkung und Leukozytose mit Linksverschiebung im Differenzialblutbild. Erregernachweis durch Aspiration aus dem Knochen. Bei Kindern dominiert Staphylococcus aureus, bei primären Infektionen des Urogenital- und des Gastrointestinaltraktes sind es gramnegative Erreger, bei Drogenabhängigen meistens gramnegative aerobe Bakterien (Pseudomonas aeruginosa).
- **Osteomyelitis durch direkte Inokulation:** Nach offenen Frakturen, Schussverletzungen, Sternotomie und operativer Frakturbehandlung mit Nagelung.
  Symptome: Die Lokalsymptome können gering sein. Eindeutige Zeichen sind Schmerz, Schwellung und Rötung, auch die Lockerung eingebrachter Nägel oder Schrauben. Die häufigsten Erreger sind Staphylococcus aureus und Pseudomonas aeruginosa.
- **Osteomyelitis per continuitatem:** Durch übergreifende Infektionen aus Weichteilverletzungen, Phlegmonen und Ulzera, besonders wenn diese auf dem Boden von Durchblutungs- und Stoffwechselstörungen entstanden sind (diabetischer Fuß). Am Schädel können Sinusitiden und Zahnherde

in den Knochen vordringen. Im Erregerspektrum dominieren Staphylococcus aureus und Staphylococcus pyogenes. Bei Mitbefall des Knochens heilt der Entzündungsprozess nicht ab und bleibt meistens schmerzhaft.

Röntgenbefund: Periostreaktion und Osteolyse.

Chronische Osteomyelitis

Entwickelt sich meistens aus einer akuten Osteomyelitis, selten schleichend. Mark, Kompakta und Periost sind betroffen. Die Knochenstruktur ist unregelmäßig verdichtet, das Mark fibrosiert. Abszesshöhlen sind mit Granulationsgewebe ausgekleidet und enthalten oft Sequester, Fisteln führen nach außen, wo die angrenzenden Weichteile narbig verschwartet sind.

Komplikationen: Rezidivierendes Erysipel, Anämie, Amyloidose.

Therapie. Bei **akuter hämatogener Osteomyelitis** kann eine sofortige intensive **Antibiotikabehandlung** die Vereiterung verhindern. Am wirksamsten sind **Cephalosporine** der 3. Generation. Stets sollte ein Empfindlichkeitstest der Erreger vorausgehen. Im **eitrigen Stadium** Knochentrepanation zur Druckentlastung und Eiterentleerung. In jedem Fall Ruhigstellung, Analgetika nach Bedarf.

Bei **chronischer Osteomyelitis** Aufmeißeln und Ausräumen des Herdes, Sequestrotomie, Spüldrainage mit Antibiotikazusatz, Ruhigstellung. An den Phalangen ist die Amputation oft nicht zu umgehen.

Knochentuberkulose

Die hämatogene Aussaat in das Skelett erfolgt bereits im Primärstadium der Tuberkulose. Die Knochenerkrankung mit Periostitis, Ostitis und Osteomyelitis bricht aber erst nach einer Latenzzeit von 2–3 Jahren aus. Prädilektionsstellen sind die Wirbelsäule und die spongiösen Enden der Röhrenknochen, wo sich eine proliferierende, verkäsend-einschmelzende Entzündung ausbreitet. Charakteristisch ist die Tendenz zum Übergreifen auf die angrenzenden Weichteile (Senkungsabszesse, Fisteln) und Gelenkeinbrüche.

Diagnostik. Das Allgemeinbefinden kann ungestört sein. Schmerzen treten bei Druck, Stauchung und Belastung auf. Die **Röntgenuntersuchung** mit **Schichtaufnahmen** und **CT** deckt Einschmelzungen, Sequester und Randsklerosen auf. Im Gegensatz zu unspezifischen Osteomyelitiden bleibt eine ausgeprägte reaktive Periost- und Kortikalisverdickung aus. Die Diagnose ergibt sich aus dem lokalen Befund und der begleitenden Lungen- oder Urogenitaltuberkulose.

Therapie. Tuberkulostatika in Dreierkombination (Isoniazid, Rifampin, Pyrazinamid), zusätzlich Streptomycin bei der Notwendigkeit einer operativen Herdausräumung. Behandlungsdauer 6–12 Monate. Ruhigstellung mit Lagerungsschiene bzw. Liegeschale.

9.4 Knochentumoren

Benigne Tumoren
- Chondrom
- Chrondrobastom
- Osteochondrom (Kartilaginäre Exostose)
- Osteoidostom
- Osteoblastom
- Osteoklastom (Riesenzelltumor)
- Hämangiome

Maligne Tumoren
- Osteosarkom
- Chondrosarkom
- Fibrosarkom
- Ewing-Sarkom

Skelettmetastasen

9.4.1 Benigne Tumoren

Chondrom

Lappig-knolliger Tumor aus hyalinem Knorpel. Das Chondrom kann weiterwachsen und bösartig werden.

Röntgenbefund: Scharf begrenzte Aufhellung zentral im Knochen (Enchondrom) oder mehr exzentrisch gelegen (periostales Chondrom).

Chondroblastom

Rundlicher Tumor aus relativ undifferenziertem Gewebe. Entsteht bei Kindern vor dem Schluss der Epiphysenfugen. Immer gutartig bleibend.

Röntgenbefund: Exzentrisch gelegene scharf begrenzte Aufhellung in der Epiphyse langer Röhrenknochen.

Therapie. Bei Gelenkreizung auszuräumen und mit autologer Spongiosa aufzufüllen.

Osteochondrom (kartilaginäre Exostose)

Solitäre, große unregelmäßige Wucherung von teils knorpeligem, teils knöchernem Aufbau. Wächst von den Epiphysenfugen aus, manchmal als rein knorpelige Exostosen (Ekchondrom). Die Epiphysen bleiben frei. Durch Verdrängung oder Zerstörung der Wachstumsfugen können die betroffenen Extremitäten deformiert werden. Nach Abschluss des Körperwachstums keine weitere Größenzunahme.

Osteoidosteom

Der Kompakta aufsitzende umschriebene Knochenverdichtung mit einem strahlendurchlässigen Herd (Nidus), der histologisch aus teilweise verkalkten Osteoidbälkchen besteht, umgeben von

Osteoblasten und sklerosiertem kompakten Knochen. Kommt bevorzugt bei Adoleszenten und jungen Männern vor.

Lokalisation: In den Meta- und Diaphysen.

Therapie. Bei anhaltendem Spontanschmerz operative Entfernung des Nidus. Keine maligne Entartung, Spontanheilung möglich.

Osteoblastom

Großer osteoblastischer Tumor, histologisch dem Osteoidosteom ähnlich, mit größerem Nidus, aber weniger sklerosierend. Kommt bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen vor.

Lokalisation: Wirbel (40%), Femur, Tibia, Humerus.

Diagnostik. Biopsie.

Therapie. Exkochleation oder Segmentresektion.

Osteoklastom (Riesenzelltumor)

Epiphysär-metaphysär gelegene Osteolyse, die bis unter den Gelenkknorpel reichen kann. Die Kortikalis ist dünn und aufgetrieben. Kommt im Alter von 25–40 Jahren vor.

9

> **Nicht verwechseln mit den Osteoklastomen beim Hyperparathyreoidismus.**

Lokalisation: Hauptsächlich distaler Femurkopf, Schienbeinkopf und distales Radiusende.

In der Hälfte der Fälle gutartig bleibend, bei einem Drittel semimaligne, bei 15% bereits histologische Malignitätszeichen.

Klinik. Schmerzen und Bewegungseinschränkungen am benachbarten Gelenk treten frühzeitig ein.

Therapie. Möglichst radikale Ausräumung.

Hämangiome

Wabig-zystische Auftreibungen der Hohlräume zwischen den Knochenbälkchen an Wirbelsäule, Schädel und anderen Knochen. Sie stellen kavernöse Blutdepots dar oder sind mit Bindegewebe durchbaut. Verursachen an der Wirbelsäule manchmal Beschwerden und neurologische Symptome. Meistens ist keine Therapie erforderlich.

9.4.2 Maligne Tumoren

Osteosarkom

Häufigster, sehr bösartiger vom primitiven Stroma abzuleitender Knochentumor mit zweigipfliger Altersverteilung (Adoleszenz und jenseits des 50. Lebensjahres).

Lokalisation: Vorwiegend an den Metaphysen der langen Röhrenknochen, bei 50% in der Nachbarschaft des Kniegelenkes. Wächst teils osteoblastisch, teils osteolytisch, durchbricht die Knochengrenzen und infiltriert die Weichteile. Frühe Metastasierung, häufig Mikrometastasen in der Lunge.

Diagnostik.
Röntgenbefund: Verdichtete (osteoblastische) und osteolytische (osteoklastische) Bezirke, unscharf begrenzt, angenagte Konturen. Weichteilanteil im Angiogramm abgrenzbar. Beste Darstellung des Tumors im Kernspintomogramm, der Metastasen im Knochenszintigramm.

Die Diagnose wird durch eine **Biopsie** gestellt.

Therapie. Nach Biopsie Chemotherapie und danach Radikaloperation (Amputation mit Sicherheitsabstand) gefolgt von nochmaliger Chemotherapie. Überlebensraten nach 5 Jahren 50% und darüber.

Chondrosarkom

Von differenziertem Knorpelgewebe ausgehender Tumor, langsamer wachsend und später metastasierend als das Osteosarkom. Häufigkeitszunahme mit dem Lebensalter.

Lokalisation: Becken, Schultern, stammnahe Röhrenknochen.

Diagnostik.
Röntgenbefund: Mehr strahlendurchlässiges Tumorgewebe von wabig-blasiger Transparenz, auch dichte, amorph verkalkte Areale. Nach Durchwachsen der Kortikalis extraossäre Ausbreitung.

Therapie. Wegen Resistenz gegen Bestrahlung und Chemotherapie kommt nur die Radikaloperation in Betracht.

Fibrosarkom

Seltenes bindegewebiges Malignom, in zentralen Bereichen des Knochens (zentrales Fibrosarkom) oder im Periost (paraossales Fibrosarkom) gelegen. Bevorzugt befallen sind die Metaphysen der langen Röhrenknochen.

Diagnostik.
Röntgenbefund: Osteolysen mit geringer oder keiner Randsklerose. Langsames Wachstum und späte Metastasierung.

Therapie. Gegen Chemotherapie weitgehend resistent.

Ewing-Sarkom

Sehr bösartiges, undifferenziertes Rundzellensarkom des Knochens mit Ursprung im Knochenmark, das Kinder und bevorzugt männliche junge Erwachsene befällt.

Klinik. Die weiche, von Nekrosen und Blutungen durchsetzte Geschwulst führt örtlich zu Schmerz und Schwellung. Begleitsymptome wie Fieber, Blutsenkungsbeschleunigung und Leukozytose können eine Osteomyelitis vortäuschen. **Hauptlokalisation** sind die **Meta-** und **Diaphysen** der **langen Röhrenknochen**.

Diagnostik.

Röntgenbefund: Osteolyse mit streifiger und gesprenkelter Maserung (»Mottenfraß«), spindelförmige »Knochenauftreibung« und »Zwiebelschalenformation« durch Periostabhebung. Frühzeitige multilokuläre Aussaat.

Therapie. Gutes Ansprechen auf Chemotherapie und Gammastrahlen. Reihenfolge des Procedere:
1. Chemotherapie
2. Operation
3. Bestrahlung

9.4.3 Skelettmetastasen

Die **sekundären Knochentumoren** sind **häufiger** als die primären. Hauptsächlich gehen sie von Karzinomen der Mamma, der Bronchien, der Prostata, der Schilddrüse und der Nieren aus. Die **Aussaat** erfolgt **meistens** auf dem **Blutweg,** bei Urogenitalkarzinomen auch lymphogen oder per Kontakt.

Nach Lunge und Leber liegt das Skelett als Absiedlungsort an dritter Stelle. Multiple Metastasen dominieren gegenüber solitären. Betroffen sind in erster Linie **Wirbelsäule, Becken, Rippen, proximales Femurende** und **Humerus.**

Diagnostik.

Röntgenbefund einschließlich CT und Kernspintomogramm: Osteolytische Defekte mit unscharfer Randbegrenzung (Hypernephrom, Schilddrüsenkarzinom) oder mehr osteoblastische Verdichtungsherde (Prostatakarzinom). Es kommen auch gemischt osteolytisch-osteoblastische Metastasen (Mamma- und Bronchialkarzinom) vor.

Therapie. Behandlung der Grundkrankheit. Operative Eingriffe haben bis auf die Entfernung eindeutig solitärer Metastasen nur palliativen Charakter.

10 Infektionskrankheiten

10.1 Virusinfektionen

Virusinfektionen
Masern
Röteln (Rubeolen)
Varizellen (Herpes zoster)
Infektionen durch Herpes-simplex-Viren
Infektiöse Mononukleose
Zytomegalie
Pocken
Virusinfektionen des Respirationstraktes
- Rhinovirus-Infektionen
- Coronavirus-Infektionen
- RSV-Infektionen
- Parainfluenzavirus-Infektionen
- Adenovirus-Infektionen

Influenza
Mumps
Virusdysenterie
Poliomyelitis
Coxsackie-Virus-Infektionen
ECHO-Virus-Infektionen
Tollwut (Rabies)
Von Arthropoden übertragene Zooanthroponosen
- Zentraleuropäische Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)
- Weitere Virus-Enzephalitiden
- Gelbfieber
- Dengue-Fieber
- Weitere Virusinfektionen mit hämorrhagischem Fieber
  - Rift-Valley-Fieber
  - Krim-Kongo-Fieber
  - Kyasanur-Forest- und Omsk-Fieber
- Pappataci-Fieber (Sandfly Fever)
- Weitere virale Fieber-Myalgie-Syndrome
- Virale Polyarthritis-Rash-Syndrome

Von Nagetieren übertragene virale Zooanthroponosen
- Lymphozytäre Choriomeningitis
- Lassa-Fieber
- Südamerikanische hämorrhagische Fiebersyndrome
- Hanta-Fieber
- Pumonales Hanta-Virus-Syndrom

Infektionen durch Filoviren
- Marburg-Viruskrankheit
- Ebolavirus-Infektion

10.1.1 Masern

Erreger. Morbilli-Virus, ein RNA-Virus aus der Familie der Paramyxoviren.

Epidemiologie. Verbreitung weltweit. Durchseuchungsgrad früher sehr hoch, seit Einführung der Schutzimpfung in westlichen Ländern stark rückläufig. Am häufigsten erkranken Kinder im Vorschulalter.

Ansteckungsmodus: Tröpfcheninfektion. **Kontagiosität:** 2 Tage vor Symptombeginn bis 4 Tage nach Auftreten des Exanthems.

Klinik.
Inkubationszeit: 10 Tage.

Prodromalstadium: Fieber bis 40,6 °C, Unwohlsein, Appetitmangel, Konjunktivitis mit Lichtscheu, Rhinitis, Laryngitis, trockene Tracheobronchitis, zuletzt kalkspritzerartige weiße Koplik-Flecken an der Wangenschleimhaut.

Exanthemstadium: Beginnt 14 Tage nach der Infektion. Dunkelroter, grobfleckiger, auch konfluierender, makulopapulöser, nicht juckender Hautausschlag, der sich von kranial nach kaudal über den ganzen Körper ausbreitet (Abb. 10.1). Klingt nach 4 Tagen in der Ausbreitungsrichtung unter bräunlicher Verfärbung allmählich ab, zuletzt schuppend. Das Fieber geht am 5. Tag des Exanthems zurück, bei Komplikationen verzögert. Krankheitsdauer insgesamt 10 Tage. Milder Verlauf bei partieller Immunität durch aktive oder passive Vakzination.

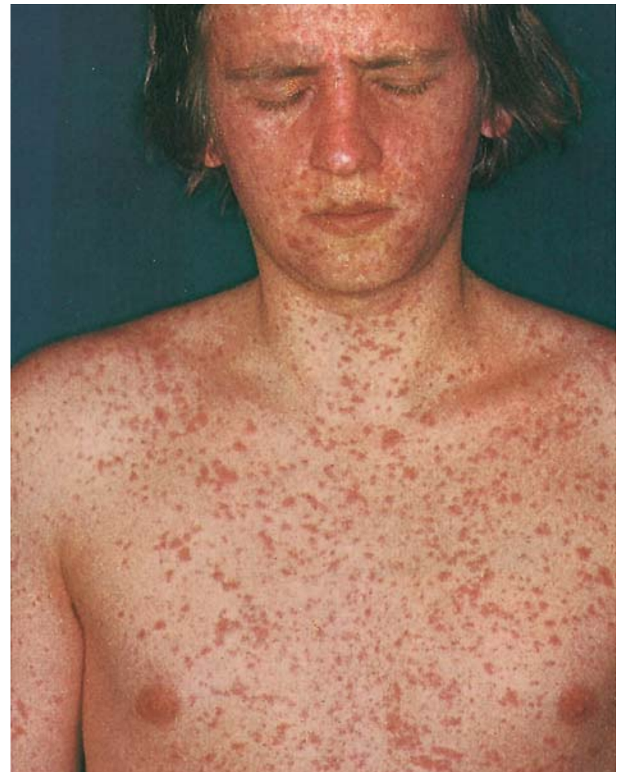


Abb. 10.1. Masernexanthem (aus Braun-Falco et al. Dermatologie und Venerologie. Springer, Berlin 2005)

Komplikationen: Häufiger bei Erwachsenen und immunsupprimierten Patienten. Virusbefall der T-Lymphozyten schwächt die Immunabwehr und begünstigt bakterielle Superinfektionen.

Organmanifestationen:
- **Respirationstrakt:** Sekundäre bakterielle Otitis media. Virale oder sekundäre bakterielle Pneumonie. Reaktivierung einer Tuberkulose.
- **Gastrointestinaltrakt:** Gastroenteritis, Hepatitis (Transaminasenanstieg), Adenitis mesenterialis, Appendizitis, Ileocolitis.
- **Zentralnervensystem:** Parainfektiöse Enzephalitis zwischen dem 3. und 9. Tag nach Beginn des Exanthems. Wahrscheinlich durch eine immunologische Kreuzreaktion gegen Myelinproteine, nicht direkt durch das Virus bedingt. Mentale Retardierung und Epilepsie können zurückbleiben, Letalität 10%. Sehr selten ist eine subakute sklerosierende Panenzephalitis bei Kindern unter 2 Jahren, verbunden mit extrem hohen Antikörpertitern im Serum und Liquor.

Diagnostik. Resultiert aus dem typischen klinischen Bild mit Prodromie und Umgebungserkrankungen. Allergische Exantheme verursachen Juckreiz.

Laboruntersuchung: Nachweis des Masernvirus im Sputumausstrich mit monoklonalen fluoreszierenden Antikörpern. Antikörperanstieg (IgM) 1–2 Tage nach Exanthembeginn.

10

Differenzialdiagnosen. Scharlach, Mononukleose, Toxoplasmose und Infektionen mit Mycoplasma pneumoniae sind bakteriologisch bzw. serologisch abzugrenzen.

Prophylaxe.
Passive Immunisierung: Zur Postexpositionsprophylaxe von Säuglingen ab dem 4. Lebensmonat und schwächlichen Kleinkindern mit Standard-Gammaglobulin (0,25 ml/kg) oder frischem Elternblut intramuskulär.

Aktive Immunisierung: Erstimpfung im 15. Lebensmonat, Zweitimpfung im 4. bis 5. Lebensjahr mit vermehrungsfähigem, virulenzabgeschwächtem Masernvirus, am besten in Form der kombinierten Maser-Mumps-Röteln-Vakzine. Die Restvirulenz kann zu Temperaturerhöhung und leichtem Exanthem führen. **Kontraindikationen:** Gravidität, Allergie gegen Hühnereiweiß, aktive Tuberkulose.

Therapie. Vitamin A senkt bei Kindern, besonders in den Entwicklungsländern Morbidität und Mortalität. Dosis 30–60 mg je nach Alter als Einmalgabe. Bei Patienten mit primärer Immunschwäche kommt Ribavirin in Betracht.

Bei **Sekundärinfektionen** Antibiotika. Im Übrigen nur unterstützende Maßnahmen.

10.1.2 Röteln (Rubeolen)

Erreger. Rötelnvirus, ein RNA-Virus aus der Familie der Togaviren.

Epidemiologie. Verbreitung weltweit, seit Einführung der Schutzimpfung rückläufig. Wegen geringer Anfälligkeit ist das epidemische Auftreten selten. Befällt überwiegend Schulkinder. Subklinische Infektionen sind häufig.

Ansteckungsmodus: Tröpfcheninfektion, aber nur bei engem Kontakt, da das Virus außerhalb des menschlichen Körpers schnell inaktiv wird. Kontagiosität: 7 Tage vor und 7 Tage nach dem Auftreten des Exanthems.

Klinik.
Inkubationszeit: 12–23, im Durchschnitt 18 Tage.

Prodromalstadium: Für 1–2 Tage Mattigkeit, Kopfschmerzen, leichte katarrhalische Erscheinungen, geringes Fieber. Bei Kindern bleiben Prodromi häufig aus oder unbemerkt.

Exanthemstadium: Hellroter, diskreter, diffuser makulöser Hautausschlag. Am ersten Tag am deutlichsten im Gesicht und am Oberkörper, am zweiten Tag auf die Extremitäten und in die Peripherie übergehend (Abb. 10.2). Schon am 3. und 4. Tag ab-

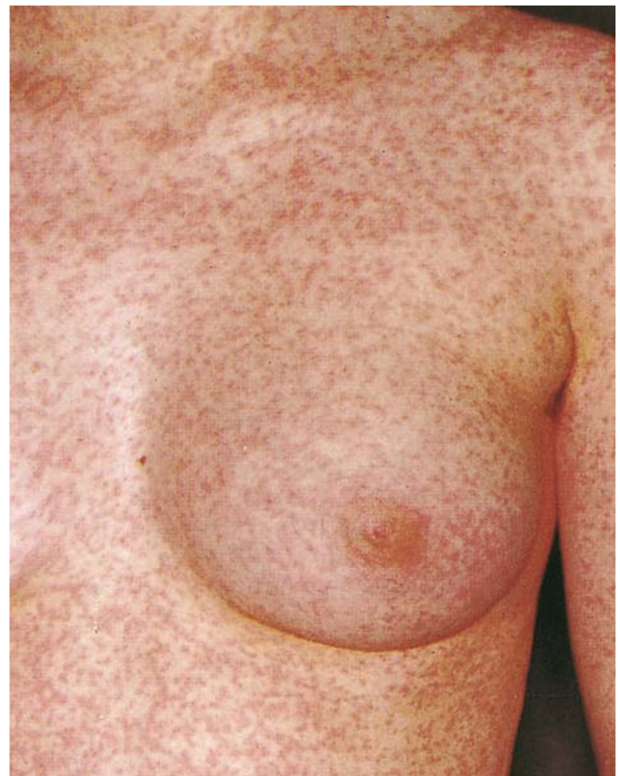


Abb. 10.2. Exanthem bei Röteln (aus Braun-Falco et al. Dermatologie und Venerologie. 5. Aufl., Springer, Berlin 2005)

blassend. Diskrete rote Flecken am Gaumen. Gleichzeitig Anschwellung der nuchalen, okzipitalen und retroaurikulären Lymphknoten, die schon vor dem Exanthem beginnt. Die Temperatur kann auf 38–38,5 °C ansteigen oder normal bleiben. Der Verlauf ist meistens leicht.

Komplikationen:
- **Rubeolenembryopathie:** Mütterliche Infektionen im ersten Trimester der Schwangerschaft führen in 50% der Fälle zur Infektion des Feten mit Fehlbildungen an den gerade in Entwicklung begriffenen Organen: Katarakte (5. Woche), Herz- und Gefäßfehlbildungen (5.–7. Woche), Innenohrschwerhörigkeit (8.–9. Woche), nach der 20. Woche noch isolierte Taubheit. Abortrate bei Infektion in den beiden ersten Monaten 14%. Beim Nachweis einer Rötelinfektion im ersten Trimester (IgM-Nachweis oder Titeranstieg) ist eine Interruption angezeigt. Wenn die Exposition weniger als 5 Tage zurückliegt, kann eine passive Immunisierung durchgeführt werden.
- **Arthritis:** An Finger-, Hand- und Kniegelenken, fast nur bei Frauen. Spontanheilung nach einigen Wochen.
- **Thrombopenische Blutungen:** In einem von 3000 Fällen, Dauer bis zu einigen Monaten.
- **Enzephalitis:** Fünfmal seltener als nach Masern. Letalität 20–50%.

Diagnostik. Klinisches Bild und Antikörpernachweis (ELISA): Im Serum IgM-Antiköper oder 4-facher Titeranstieg von IgG-Antikörpern. Bei Verdacht auf konnatale Rötelinfektion Virusisolierung aus dem Nasensekret. Im Blutbild Leukopenie und atypische Lymphozyten.

Prophylaxe.
Passive Immunisierung: Mit Rötel-Immunglobulin zur Postexpositionsprophylaxe in der Schwangerschaft. Zur Prophylaxe bzw. Mitigierung der Röteln und ihrer Komplikationen in jedem Lebensalter, möglichst kurz nach der Exposition.

Aktive Immunisierung: Mit Röteln-Vakzine, am besten in Kombination mit Lebendimpfstoffen gegen Masern und Mumps (MMR) bei allen Kindern zwischen dem 12. und 15. Lebensmonat. Zur Verhütung der Embryopathie Impfung aller seronegativen Mädchen im Alter zwischen 11 und 14 Jahren. Keine Impfung 3 Monate vor und während einer Schwangerschaft.

10.1.3 Varizellen Herpes zoster

Erreger. Varizellen-Zoster-Virus (VZV), DNA-Virus aus der Familie der Herpesviren. Verursacht bei der Primärinfektion die Varizellen (Windpocken), bei der endogenen Reaktivierung den Herpes zoster (Gürtelrose).

Epidemiologie.
Varizellen: Verbreitung weltweit, bei allen Rassen endemisch auftretend, sehr ansteckend. Betroffen sind hauptsächlich Kinder zwischen dem 2. und 6. Lebensjahr.

Herpes zoster: Reaktivierung des in Spinalganglien latent persistierenden Virus bei Immunitätsverlust im Alter (zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr, 5–10 Fälle auf 1000 Personen) oder bei krankheitsbedingter Immunschwäche (z.B. Lymphome, Leukämien, immunsuppresive Therapie, Zustand nach Knochenmarktransplantation).

Klinik.
Varizellen
Inkubationszeit: Im Durchschnitt 14–17 Tage.

Symptome: Krankheitsbeginn meistens ohne Prodromi mit Fieber (37,8–39,4 °C) und einem juckenden, makulopapulösen Exanthem, dessen Effloreszenzen schnell vesikulär und vesikopustulär werden und nach dem Aufkratzen verkrusten (Abb. 10.3). Typisch ist das schubweise Fortschreiten des Exanthems über einige Tage und das dadurch bedingte Nebeneinander von Effloreszenzen unterschiedlichen Alters. Am stärksten befallen werden Gesicht und Oberkörper. Läsionen treten auch am behaarten Kopf, an der Rachenschleimhaut und der Vagina auf. Der Schweregrad variiert erheblich. Nach 2–3 Wochen fallen die Krusten ab. Das Allgemeinbefinden ist gewöhnlich nur wenig beeinträchtigt.

Komplikationen: Bakterielle Superinfektion der Haut nach Aufkratzen der Läsionen. Parainfektiöse Meningoenzephalitis 3–10 Tage nach Beginn des Exanthems, meistens gutartig verlaufend. Varizellenpneumonien, bevorzugt bei Erwachsenen, mit hohem Fieber, Hämoptysen und pleuritischem Brustschmerz. Auch Myokarditiden, Nephritiden, Arthritiden und asymptomatische Hepatitiden kommen vor.

Diagnostik. Zu sichern durch das typische Exanthem, eine zurückliegende Exposition und den Antikörpernachweis.

Herpes Zoster
Prodromi: Intensive, manchmal von Fieber begleitete Schmerzen in einem Dermatom, in das die Viren aus dem entzündeten Spinalganglion entlang der sensiblen Nerven einwandern.

Symptome: 48–72 Stunden nach Einsetzen der Schmerzen entsteht im Bereich eines Dermatoms ein makulopapulöses, oft bandförmiges Exanthem, dessen Effloreszenzen, schnell in Bläschen und Pusteln übergehen und später verkrusten (Abb. 10.4). Nach dem Abfallen der Krusten kann die Haut normal oder atropisch sein. Am häufigsten sind die Dermatome T3–L3 betroffen, nicht selten aber auch die Trigeminusäste (hauptsächlich der N. ophthalmicus). Beim Zoster oticus treten Otalgien, Hypo- oder Hyperakusis, Drehschwindel und Erbrechen auf. Bei



Abb. 10.3. Varizellen (aus Braun-Falco et al. Dermatologie und Venerologie. 5. Aufl., Springer, Berlin 2005)

schlechter Abwehrlage (in etwa 2–5% aller Fälle) kann sich ein generalierter Zoster mit kutaner Dissemination, Pneumonitis und Hepatitis entwickeln. **Normalverlauf:** Abheilung der Hautveränderungen in 10 Tagen bis 4 Wochen.

Komplikationen: Hauptsächlich jenseits des 50. Lebensjahres monatelange quälende Neuralgien im betroffenen Dermatom nach Abheilung der Hautläsionen. Bakterielle Superinfektion der Effloreszenzen. Meningoenzephalitiden mit Fieber, Kopfschmerz und Erbrechen. Selten zerebrale granulomatöse Angiitis mit kontralateraler Hemiplegie.

Diagnostik. Ergibt sich aus dem schmerzhaften Prodromalstadium und der Begrenzung des Exanthems auf ein einzelnes Dermatom. In Zweifelsfällen Virusnachweis im Pustelabstrich mittels fluoreszierender monoklonaler Antikörper. Im neuralgischen Vorstadium ist die Diagnose kaum möglich. Es kann in seltenen



Abb. 10.4. Zoster im Segment Th6 links (aus Braun-Falco et al. Dermatologie und Venerologie. 5. Aufl., Springer, Berlin 2005)

Fällen die einzige Manifestation des Zosters bleiben, der dann nur serologisch zu erfassen ist.

Prophylaxe. Isolierung erkrankter Personen. Möglichkeiten der Immunprophylaxe sind:

- **Passive Immunisierung:** Mit Varizellen-Zoster-Immunglobulin vom Menschen innerhalb von 96 Stunden nach Exposition durch Personen mit Varizellen oder Zoster.
  Indikation: Bei immungeschwächten Kindern, immunkompetenten, empfänglichen Erwachsenen und Neugeborene frisch erkrankter Mütter.
- **Aktive Immunisierung:** In den USA wird die Impfung mit abgeschwächter Varizellenvakzine (OKA) empfohlen bei:
  - Kindern vom vollendeten 1. bis zum 12. Lebensjahr, sofern sie noch keine Infektion hatten (eine Dosis)
  - seronegativen Erwachsenen (2 Dosen im Abstand von 4–6 Wochen). Das Ziel ist eine starke Eindämmung der Varizellen und des Zosters im Alter und bei Immungeschwächten. Die in Deutschland verfügbare Vakzine soll erst ab dem 12. Lebensjahr verwendet werden.
- **Medikamentöse Prophylaxe:** Bei Risikopatienten jenseits der 96-Stunden-Grenze bis zu 7 Tagen nach der Exposition mit Valacyclovir oder Famciclovir.

Therapie.

Varizellen

Bettruhe während des Fiebers. Gute Hygiene mit täglichem Baden, Feuchtigkeit lindert Juckreiz. Kürzung der Fingernägel. Lokaltherapie mit Nebacetin- oder Thyrothricin-Puder gegen bakterielle Sekundärinfektion.

Eine orale Behandlung mit Acyclovir (Zovirax®) kommt bei Erwachsenen (5×800 mg/Tag für 5–7 Tage) und Kindern <12 Jahren (20 mg/kg alle 6 Std.) nur in Betracht, wenn sie innerhalb von 24 Stunden nach Beginn des Exanthem eingeleitet wird. Bei Immunschwäche muss Acyclovir intravenös gegeben

werden (10–12,5 mg/kg alle 8 Std. für 7 Tage). Acetylsalicylsäure ist bei Kindern wegen Gefahr eines Reye-Syndroms kontraindiziert.

Herpes zoster
Lokalbehandlung mit Nebacetinpuder. Antivirale Therapie mit Acyclovir (800 mg p.o. alle 4 Std. für 5–7 Tage). Muss innerhalb von 48–72 Stunden begonnen und bei immungeschwächten Patienten intravenös durchgeführt werden (Acyclovir 10–12,5 mg/kg 8-stündlich über 7 Tage). Für die orale Therapie bei Erwachsenen ist Famciclovir (3×500 mg/Tag für 7 Tage) vorzuziehen.

10.1.4 Infektionen durch Herpes-simplex-Viren

Erreger. Herpes-simplex-Virus Typ 1 (HSV-1) und Typ 2 (HSV-2), DNA-Viren aus der Familie der Herpes-Viren. Beide Viren bleiben lebenslang im Organismus und geben zu endogenen Rezidiven Anlass. Während der Latenz sind sie in Ganglienzellen lokalisiert, aber nicht als Viruspartikel, sondern als in das Genom der Wirtszelle inkorporierte virale DNA. Zur Aktivierung der Virussynthese kommt es durch fieberhafte Infekte, immunsuppressive Therapie, Sonnenbrand, gastrointestinale Erkrankungen, hormonelle Einflüsse (Menstruation), psychische Traumen und andere belastende Einwirkungen. Nach der Reaktivierung kehren die Viren via Nervenfasern in das ursprüngliche Invasionsgebiet zurück und können dort wieder Läsionen setzen.

Epidemiologie. Verbreitung weltweit. Der Durchseuchungsgrad mit HSV-1 erreicht im 5. Lebensjahrzehnt über 90%. Die HSV-1-Infektion erfolgt meistens im Kindesalter, wobei 99% der Fälle subklinisch verlaufen.

Ansteckungsmodus: Tröpfen- und Schmierinfektion. Das HSV-2 wird überwiegend beim Geschlechtsverkehr übertragen. Die Durchseuchung beginnt daher erst nach der Pubertät. Von den Erwachsenen sind etwa 25% seropositiv, Frauen etwas häufiger als Männer. Auch die HSV-2-Infektion kann subklinisch verlaufen, so dass es zahlreiche nicht identifizierte Carrier gibt. Häufig inapparent bleiben nicht nur die Primärinfektionen mit beiden Viren, sondern auch die mit Virusausscheidung einhergehenden Reaktivierungen, was die Ermittlung der Ansteckungsquelle sehr erschwert.

Klinik.
Inkubationszeit: 1–26 Tage, im Durchschnitt 6–8 Tage.

Orofaziale Infektion: Die Primärinfektion manifestiert sich als Gingivostomatitis (Abb. 10.5) und Pharyngitis mit Bläschenbildung und schmerzhaften, gelblich belegten Ulzera an der Schleimhaut der ganzen Mundhöhle, mitunter auch am Lippenrot und in der Umgebung des Mundes. Sie wird von Fieber, Abgeschlagenheit und submandibulären Lymphknotenschwellungen begleitet. Reaktivierungen des Virus führen zum rezidivierenden Herpes labialis mit gruppenförmig angeordneten, in Verkrustung übergehenden Bläschen am äußeren und inneren Lippenrand. Infektionen durch reaktiviertes Virus können auch das Auge (Keratokonjunctivitis herpetica) und das ZNS (Meningoencephalitis herpetica) befallen. Bei Kindern mit Neurodermitis droht durch Virusabsiedlung in den Hautläsionen das gefürchtete generalisierte Eczema herpeticatum Kaposi, das mit hohem Fieber und großer Hinfälligkeit einhergeht.



Abb. 10.5. Gingivostomatitis herpetica (aus Braun-Falco et al. Dermatologie und Venerologie. 5. Aufl., Springer, Berlin 2005)

Genitale Infektionen: Die Primärerkrankung ist eine fieberhafte Vulvovaginitis mit Schleimhautschwellung, Bläschen, Pusteln und kleinen Ulzera Bereich von Vagina, Vulva und der umgebenden Haut. In 80% der Fälle sind Urethra und Zervix mitbetroffen. Beim Mann ist der Penis entzündet, vor allem im Sulcus coronarius. Reaktivierungen des Virus führen zu weniger ausgedehnten Bläschenausschlägen im Urogenitalbereich und nicht mehr zum Temperaturanstieg.

Herpes-Panaritium: Über Hautabschürfungen kann das Virus in Finger eindringen, die mit infektiösen Hautläsionen in Berührung gekommen sind. Infizierte Finger schwellen rot an und weisen an der Spitze zahlreiche kleine Pusteln auf.

Viszeraler Herpes simplex: Isolierte Manifestationen sind eine ulzerierende Ösophagitis mit Retrosternalschmerz und Dysphagie, eine fokale nekrotisierende Segmentpneumonie und eine

Hepatitis mit Ikterus und Transaminasenanstieg im Serum. Disseminierte Herpes-simplex-Infektionen mit ausgedehnten Hautveränderungen, multiplen Organmanifestationen und hohem Fieber werden bei angeborener und erworbener Immunschwäche, chemotherapeutisch behandelten Tumoren, Verbrennungen, nach Transplantationen und als Komplikation schwerer Infektionskrankheiten beobachtet. Dabei spielt das Versagen der zellulären Immunabwehr eine größere Rolle als ein Antikörpermangel.

Diagnostik. Der Lokalbefund (Bläschenbildung auf erythematösem Untergrund) ist nicht beweisend (Verwechselungsmöglichkeit mit Varizellen). **Zytologisch** sind in Abstrichen vom Bläscheninhalt oder Ulkusgrund Riesenzellen mit typischen intranukleären Einschlüssen nachzuweisen. Zu sichern ist die Diagnose durch **Virusanzüchtung** in verschiedenen Zellkultursystemen. Die Identifizierung des Virus gelingt auch mit **immunologischen Methoden des Antigennachweises** und mit der Polymerasekettenreaktion (PCR). **Antikörperbestimmungen** erfassen die HSV-Carrier und liefern bei Serokonversion im Krankheitsverlauf die Diagnose.

10

Prophylaxe. Eine Schutzimpfung gibt es bisher nicht. Kondome verhüten die Ansteckung mit Herpes genitalis. Bei häufigen Rezidiven und Hochrisikopatienten kommt eine zeitlich begrenzte prophylaktische Chemotherapie (▶ unten) in Betracht.

Therapie. Das Standardmittel ist Acyclovir. Durch Hemmung der viralen DNA-Synthese beschleunigt es die Rückbildung der Allgemeinsymptome und der Hautveränderungen. Bei mukokutanen Läsionen wird es per os (5-mal tgl. 200 mg für 5 Tage) oder intravenös (5 mg/kg alle 8 Std.), bei ZNS- und viszeralem Befall ausschließlich intravenös (bis 10 mg/kg alle 8 Std.) appliziert. Zur oralen Therapie eignen sich auch Famciclovir (3-mal tgl. 250 mg) und Valaciclovir (3-mal tgl. 1000 mg). Für resistente Fälle kommen Cidofovir und Foscarnet in Betracht. Die Lokalbehandlung ist von begrenzter Wirksamkeit. Gebräuchlich sind Cremes mit Aciclovir, Penciclovir oder Foscarnet.

10.1.5 Infektiöse Mononukleose

Erreger. Epstein-Barr-Virus (EBV), ein DNA-Virus aus der Familie der Herpes-Viren. Infiziert ausschließlich B-Lymphozyten (auch in den Krypten der Tonsillen) und Epithelzellen des Nasopharynx, da beide als einzige Zelltypen Rezeptoren für EBV besitzen. Replikation und Freisetzung des EBV erfolgen hauptsächlich im befallenen Epithel. In der replikativen Phase exprimiert das Virusgenom frühe und späte Proteine (»Early«- und »Late«-Antigene), gegen die diagnostisch wichtige Antikörper gebildet werden. Von den zirkulierenden B-Lymphozyten ist in der akuten Phase nur einer von 1000 infiziert. Nach der Genesung beträgt die Relation $1:10^6$. Nur wenige der befallenden B-Lymphozyten produzieren EBV. Die meisten bleiben latent infiziert mit einer sich zum Ring schließenden Virus-DNA, produzieren weiter Antikörper und dazu mehrere viruskodierte nukleäre Antigene (EBNA). Antikörper gegen diese Proteine sind bei allen Infizierten lebenslang nachzuweisen (▶ unten). In vitro latent infizierte B-Lymphozyten werden in unbegrenzt teilungsfähige Lymphoblasten transformiert, ein als Immortalisierung bezeichnetes Phänomen. In vivo induzieren die latent infizierten B-Lymphozyten mit Virusantigenen an ihrer Oberfläche eine immunologische Abwehrreaktion der stark proliferierenden T-Lymphozyten und Makrophagen. Außerdem findet eine polyklonale Aktivierung nicht infizierter B-Lymphozyten statt, die humorale Antikörper gegen körpereigene und Virusantigene bilden. Die klinischen Erscheinungen der Mononukleose an den Schleimhäuten und im lymphatischen Gewebe sind eine Folge der immunologischen Abwehrreaktionen. Bei angeborenen oder erworbenen Defekten der zellulären Immunabwehr werden latent infizierte B-Lymphozyten nicht ausreichend supprimiert. Durch unkontrollierte Proliferation können dann poly- und monoklonale maligne Lymphome entstehen.

Epidemiologie. Das EBV ist weltweit verbreitet und befällt die Mehrzahl der Menschen als lebenslange latente Infektion. Mit wenigen Ausnahmen wird sie im Kindesalter symptomlos oder als leichte Pharyngitis durchgemacht und hinterlässt Immunität. Das Krankheitsbild der Mononukleose resultiert in 75% der Fälle bei Erstinfektion junger Erwachsener im Alter zwischen 17 und 25 Jahren und tritt nach dem 40. Lebensjahr nur noch extrem selten auf. Ansteckungsquelle sind meistens asymptomatische Virusausscheider. Die Übertragung erfolgt durch intensiven Kontakt mit infektiösem Mundspeichel, vor allem beim Küssen (kissing disease), wahrscheinlich auch beim Trinken aus derselben Flasche. Die EBV-Infektion scheint außerdem an der Pathogenese von 3 B-Zellmalignomen immunsupprimierter Patienten beteiligt zu sein. Es sind das Burkitt-Lymphom, der Morbus Hodgkin und die nach Transplantationen vorkommende myeloproliferative Erkrankung.

Klinik.
Inkubationszeit: 4–6 Wochen.

Prodromi: Kopfschmerzen, Mattigkeit, Gliederschmerzen für 1–2 Wochen.

Symptome: Fieber, in 4–8 Tagen intermittierend oder kontinuierlich bis 40 °C steigend. Anorexie, Übelkeit, kein Erbrechen. Starke Schwellung und Rötung der Tonsillen (◘ Abb. 10.6) mit meist konfluierenden gelblichen Belegen, die leicht abzustreifen sind. Schwellung auch der Uvula und der Lymphfollikel an der Rachenwand. Petechien am Übergang vom harten zum weichen Gaumen, daneben Stomatitis und Gingivitis. Meistens erhebliche Dysphagie, Mundatmung bei Verlegung des Nasenpharynx, oft etwas Husten. Manchmal Konjunktivitis mit Lidödem, selten Uveitis und Neuritis optica. In allen Fällen generalisierte Lymphknotenschwellung, besonders im nuchalen und okzipitalen Be-



Abb. 10.6. Tonsillitis bei Mononukleose mit stark vergrößerte Tonsillen ohne Eiterpfröpfe (aus Braun-Falco et al. Dermatologie und Venerologie. 5. Aufl., Springer, Berlin 2005)

reich. Milzvergrößerung bei 50% der Patienten, Lebervergrößerung mit leichtem Ikterus bei 25%.

Diagnostik. Die Diagnostik ergibt sich aus klinischem Befund, Lymphoidzellen im Blutausstrich, positivem Paul-Bunnel-Test und dem Nachweis spezifischer EBV-Antikörper. Frische Infektion bei Nachweis von IgM-anti-VCA und der Konstellation IgG-anti-VCA positiv, IgG-anti-EBNA negativ. Eine frische Infektion ist beim Vorliegen von IgG-anti-EBNA auszuschließen. Die Diagnose einer chronisch-aktiven EBV-Infektion ist problematisch, allenfalls bei persistierenden hohen Titern von IgG-anti-VCA und fehlenden Antikörpern gegen EBNA vertretbar.

Laborbefunde

Blutbild: Leukozytose von 10×10^3/mm^3 bis 20×10^3/mm^3 mit absoluter Lymphozytose. Im Ausstrich über 10% der charakteristischen Lymphoidzellen. Das sind überwiegend zytotoxische CD8-T-Lymphozyten, größer als normale Lymphozyten, mit mehr basophilem, granulafreiem Zytoplasma und weniger pyknotischem Kern, der Nukleolen aufweisen kann. Vermehrt sind auch die Monozyten.

Paul-Bunnel-Test: Erfasst heterophile Antikörper gegen Schaf-, Rinder und Pferdeerythrozyten, die ein für die Mononukleose charakteristisches Immunphänomen darstellen, obwohl sie nicht mit EBV reagieren. Sie entstehen neben anderen Antikörpern (► unten) im Rahmen einer polyklonalen Stimulation der B-Lymphozyten durch das EBV. Ein auslösendes Antigen wurde bisher nicht gefunden. Die heterophilen Antikörper treten in den ersten 2 Wochen auf und erreichen in der 2. und 3. Woche die höchsten Titer. Der Agglutinationstest mit Formaldehyd-behandelten Pferdeerythrozyten hat eine diagnostische Genauigkeit von 99%.

Spezifische EBV-Antikörper: Bei Krankheitsbeginn sind IgM-anti-VCA-Antikörper nachzuweisen. Sie werden gegen das in der späten Replikationsphase produzierte Viruskapsid-Antigen (VCA) gebildet und erreichen in der zweiten Woche den höchsten Titer. Danach werden sie von IgG- und IgA-anti-VCA-Antikörpern abgelöst. Erstere haben in der dritten Woche maximale Titer und persistieren lebenslang. Passagere Antikörper gegen das Antigen D der Frühphase der Virusreplikation (IgG-anti-EA [D]) mit einem Titergipfel in der zweiten Woche treten nur bei 80–85% der Patienten auf. Erst nach mehreren Wochen erscheinen Antikörper gegen die nukleären Antigene (IgG-anti-EBNA) und bleiben auf Dauer nachweisbar.

Sonstige Antikörper: Dazu gehören Autoantikörper gegen zelluläre Antigene in T- und B-Lymphozyten, Myelomzellen, glatten Muskelzellen, Schilddrüse und Magen, ferner Rheumafaktoren und Anti-Cardiolipinantikörper. Sie scheinen das Ergebnis einer polyklonalen Aktivierung von B-Lymphozyten und kaum von pathogenetischer Bedeutung zu sein.

Leberfermente: In 40–100% der Fälle sind die Serumwerte der LDH, alkalischen Phosphatase, GOT und GOT mäßig erhöht, bei einem Drittel auch das Bilirubin mit Maximalkonzentrationen bis 8 mg/dl. Bioptisch findet man mononukleäre periportale Infiltrate, kaum Leberzellnekrosen. Mit permanenter Leberschädigung ist nicht zu rechnen.

Komplikationen: Häufigkeit unter 1%.

- **Milzruptur:** In 0,2% der Fälle, spontan oder durch Traumen.
- **Blut:** Hämolytische Anämien mit positivem Coombs-Test. Thrombopenische Purpura, leichte Granulozytopenie, selten Knochenmarksuppression mit aplastischer Anämie.
- **Herz:** EKG-Veränderungen (ST/T-Abschnitt), Myokarditis, Perikarditis.
- **Atemwege:** Obstruktion durch Pharynxödem, sekundäre Streptokokkenangina, Segmentpneumonie, Pleuritis.
- **Nervensystem:** Mononeuritis, Fazialisparese, Meningitis, Enzephalitis, Guillain-Barré-Syndrom
- **Abdominalorgane:** Sehr selten Leber- und Niereninsuffizienz.
- **Nieren:** Leichte Albuminurie und Hämaturie.

Differenzialdiagnosen. Blutbildveränderungen mit Lymphoidzellen wie bei der Mononukleose kommen bei Zytomegalieinfektion, Toxoplasmose und Infektion mit Herpesvirus 6 und Hepatitisviren vor. Bei diesen Krankheiten werden aber keine heterophilen Antikörper gebildet.

Therapie. Verfügbar sind weder eine Immunprophylaxe noch eine spezifische Behandlung. Die akute Mononukleose klingt im Laufe einiger Wochen ab und ist gewöhnlich nach 2 Monaten ausgeheilt. Todesfälle kommen äußerst selten vor. Acyclovir ist unwirksam. Starke Rachensymptome und hohes Fieber sprechen schnell auf eine kurzzeitige Prednisonbehandlung an. Eine durch Abstrich

gesicherte sekundäre Streptokokkenangina ist mit Penicillin zu behandeln. Ampicillin verursacht nicht selten Exantheme.

10.1.6 Zytomegalie

Erreger. Zytomegalievirus (CMV), ein DNA-Virus aus der Familie der Herpesviren. Sein Name rührt von der starken Größenzunahme CMV-befallener Zellen her, die außerdem durch einen großen eosinophilen Einschluss im Zellkern gekennzeichnet sind. Das CMV infiziert unterschiedliche Zelltypen. Entweder vermehrt es sich unter Lyse der Zellen oder die Infektion bleibt bis zu einer Reaktivierung latent. In vitro wächst das CMV vorzugsweise in menschlichen Fibroblasten.

Epidemiologie. Infektionen mit dem weltweit verbreiteten CMV bestehen lebenslang. Die Primärinfektion erfolgt meistens im Kindesalter und bleibt ebenso wie eine Reaktivierung des CMV bei immunkompetenten Personen in den meisten Fällen asymptomatisch. Der Durchseuchungsgrad variiert zwischen 30 und 90%. Er nimmt unter schlechten hygienischen Lebensbedingungen zu. Virushaltig sind Milch, Speichel, Fäzes, Urin, Samenflüssigkeit, Organtransplantate und Blutkonserven, die das CMV in Monozyten beherbergen.

10

Ansteckungsmodus: Schmier- und Tröpfcheninfektion bei wiederholten engen Kontakten (Kindergärten). Übertragung beim Geschlechtsverkehr, durch Bluttransfusionen und Organtransplantate, diaplazentar auf den Feten bei primärer, seltener bei reaktivierter Infektion der Mutter während der Schwangerschaft. Erheblich gefährdet sind Patienten mit angeborener oder erworbener Immunschwäche, weil ihnen schwere generalisierte Infektionen mit tödlichem Ausgang drohen.

Klinik.
Inkubationszeit: 20–60 Tage.

Zu unterscheiden sind:

- **Kongenitale CMV-Infektion:** Bei mütterlicher Primärinfektion in der Schwangerschaft wird das CMV auf etwa 50% der Feten übertragen. Von den Infizierten erkranken 5% an einer disseminierten CMV-Einschlusskrankheit mit Mikrozephalie, zerebralen Kalkablagerungen, mentaler Retardierung, Krampfanfällen, interstitieller Pneumonie, Hepatomegalie und Thrombopenie in wechselnden Kombinationen und Schweregraden. Frühgeburten sind häufig. Die Mortalität beträgt 20–30%. Von den bei der Geburt asymptomatischen Kindern entwickeln 5–25% im Laufe der nächsten Jahre psychomotorische Störungen, Seh- und Gehörschäden und dentale Anomalien.
- **Perinatale CMV-Infektion:** Die Ansteckung erfolgt bei der Passage des Geburtskanals oder durch die Muttermilch. Von den länger als einen Monat gestillten Säuglingen seropositiver Mütter werden 40–60% infiziert. Die Mehrzahl bleibt asymptomatisch. Vereinzelt kommt des zur CMV-Pneumonie, Hepatitis, Anämie und Lymphozytose, sowie zu Mischinfektionen mit Chlamydia trachomatis und P. carinii, besonders bei Frühgeburten.
- **CMV-Mononukleose:** Das der EBV-Mononukleose ähnliche Krankheitsbild ist die klinische Manifestation einer CMV-Primärinfektion bei immunkompetentem Individuen jenseits der Neugeborenenperiode. Es ist relativ selten, kommt in jedem Alter vor, nach Bluttransfusionen, hauptsächlich aber bei jungen Erwachsenen, deren häufigster Ansteckungsmodus der Sexualkontakt ist.
  Symptome: Langsam ansteigendes Fieber bis 40 °C über mehrere Tage, Abgeschlagenheit, Gliederschmerzen, Pharyngitis und Halslymphknotenschwellung (schwächer als bei EBV-Mononukleose), Milzvergrößerung.
  Seltene Komplikationen: Segmentpneumonie, Pleuritis, Myokarditis, Arthritis und Enzephalitis. Die Erkrankung heilt in 2–6 Wochen ab, kann aber eine monatelange Asthenie hinterlassen.
  Laborbefunde: Absolute und relative Lymphozytose, Vermehrung der Monozyten. Im Blutausstrich über 10% Lymphoidzellen (aktivierte CD8-T-Lymphozyten). Im Serum keine heterophilen Antikörper (Paul-Bunnel-Test negativ). Dadurch von der EBV-Mononukleose sicher zu unterscheiden.
- **CMV-Infektion bei Immunschwäche:** Störungen der Immunabwehr, insbesondere der T-Zellenfunktion, lassen das relativ harmlose CMV zu einem häufigen und äußerst gefährlichen Krankheitserreger werden. Es ist das wichtigste virale Pathogen für organtransplantierte Patienten und AIDS-Kranke. Erhöht anfällig sind auch langfristig immunsuppressiv behandelte Patienten mit Kollagenkrankheiten Leukämien und anderen Malignomen.
  Symptome: Beginn mit anhaltendem Fieber, Unwohlsein, Schwäche, Anorexie, Glieder- und Gelenkschmerzen. In der **Initialphase** bereits Leberfunktionsstörungen, Leukopenie, atypischen Lymphozyten und Thrombopenie. Mit Tachypnoe, Hypoxie, trockenem Husten und retikulonodulären Infiltraten im **Röntgenbild** manifestiert sich dann eine interstitielle Pneumonie. Hinzu kommen oft gastrointestinale Ulzera wechselnder Ausbreitung im Ösophagus, Magen, Dünndarm und Dickdarm. Nach Lebertransplantationen steht eine Hepatitis im Vordergrund.

Diagnostik. Virusnachweis im Urin, Speichel, Blut, Zervixsekret, Sperma oder im Biopsiematerial (Lunge, Leber) auf Gewebekulturen menschlicher Fibroblasten, wo das CMV abhängig von der Titerhöhe nach wenigen Tagen oder einigen Wochen spezifische zytopathogene Effekte (»Eulenaugen«) erzeugt. Eine schnellere, ähnlich empfindliche Methode ist die DNA-Hybridisierung. Positive Befunde sind nur im Zusammenhang mit dem klinischen Bild zu verwerten, da die Virusausscheidung nach einer primären oder reaktivierten Infektion monatelang andauern kann. Bei Immunschwächekrankheiten, insbesondere AIDS, sind gleichzeitig vorhandene konkurrierende Infektionserreger in Betracht zu ziehen.

Die Antikörperbestimmung ist nur bei einem Titeranstieg um 4 Stufen oder dem Nachweis von IgM-Antikörpern aussagefähig, beweisend aber erst im Zusammenhang mit der Virusisolierung.

Therapie. Eine Vakzine zur aktiven Schutzimpfung gibt es noch nicht. CMV-negative Patienten mit hohem Risiko sollten Blutspenden und Transplantate nur von CMV-negativen Spendern erhalten. Zusätzlich kann eine passive Immunisierung mit CMV-Immunglobulin erfolgen.

Als **antivirales Chemotherapeutikum** ist das Nukleosidderivat Ganciclovir wirksam. Es hemmt die DNA-Polymerase des CMV. Die Ansprechraten liegen zwischen 50 und 90%. Einleitung: Täglich 2 Infusionen mit 5 mg/kg über 2–3 Wochen. Erhaltungstherapie: Über mehrere Monate eine Infusion zu 5 mg/kg an 5 Tagen der Woche oder 3 g täglich per os. Nebenwirkungen: Leukopenie (30%), Thrombopenie und Anämie.

Äquivalente Aktivität gegen CMV besitzt Foscarnet, das aber toxischer ist und gewöhnlich erst bei Ganciclovir-Resistenz eingesetzt wird. Man infundiert für 2 Wochen alle 8 Stunden 60 mg/kg und danach langfristig einmal täglich 90–120 mg. Orale Präparate stehen nicht zur Verfügung.

10.1.7 Pocken

Erreger. Variola-Virus, ein DNA-Virus der Gattung Orthopox aus der Familie der Poxviren. Verwandte Viren: Alastrim-Virus, das eine leichte Form der Pocken hervorrief und das für die aktive Immunisierung gegen Pocken verwendete Vaccinia-Virus, das in der Natur nicht vorkommt (wahrscheinlich ein hybrides Virus aus Variolavirus und Kuhpockenvirus, bei wiederholten Viruspassagen entstanden). Einziger Wirt ist der Mensch.

Epidemiologie. Der letzte Pockenfall trat 1977 in Somalia auf. Im Jahre 1980 wurden die Pocken von der WHO als ausgerottet deklariert. Die Pflicht zur Schutzimpfung ist seit 1982 weltweit aufgehoben. Die Übertragung von Mensch zu Mensch erfolgte aerogen durch Tröpfchen- und Staubinhalation.

Klinik. Nur noch von historischem Interesse. Nach hochfieberhaftem Initialstadium vesikuläres Pockenexanthem am ganzen Körper, das unter erneutem Fieberanstieg pustulös wird und verkrustet. Im Gegensatz zu den Varizellen sind alle Effloreszenzen im gleichen Entwicklungsstadium. Komplikationen: Schwere Blutungen, sekundäre bakterielle Pneumonien, Kreislaufversagen, Enzephalomyelitiden. Mortalität bis zu 40%, beim Alastrim-Virus 2%.

10.1.8 Virusinfektionen des Respirationstraktes

In diesem Abschnitt werden die durch Viren verursachten sog. grippalen Infekte oder Erkältungskrankheiten behandelt. Es sind gewöhnlich leichte, spontan abheilende Infektionen, die teils die oberen, teils die unteren Atemwege oder beide betreffen. Bei Säuglingen, Kleinkindern und Patienten mit Immunschwäche können sie aber einen schweren Verlauf nehmen. Die echte Virusgrippe (Influenza), eine schwere Allgemeininfektion, wird gesondert dargestellt.

Rhinovirus-Infektionen

Erreger. Rhinoviren sind RNA-Viren aus der Familie der Picornaviren. Vermehren sich bevorzugt bei 33–34 °C, der Temperatur in den Nasenwegen. Über 100 Serotypen wurden erfasst.

Epidemiologie. Vorkommen weltweit, hauptsächlich bei Säuglingen und Kleinkindern. Anteil an den Erkältungskrankheiten der Erwachsenen 15–40%.

Übertragung: Durch Tröpfcheninfektion und Hand-zu-Hand-Kontakt mit anschließender Selbstinokulation in die konjunktivale oder Nachenschleimhaut. Ansteckungsgefahr in Kindergärten und Familien.

Klinik.
Inkubationszeit: 1–2 Tage.

Symptome: Beginn mit Nasenkatarrh, Niesen und Zuschwellen der Nase. Anschließend schmerzhafte Rötung der Rachenschleimhaut, die auch als Initialsymptom auftreten kann. Nasensekret wässrig und schleimig, Gelbfärbung nur bei eitriger bakterieller Sekundärinfektion. Allgemeinbefinden kaum beeinträchtigt, in der Regel kein Fieber. Spontane Rückbildung nach 4–9 Tagen.

Komplikationen: Selten treten Sinusitis und Otitis durch Störung des Sekretabflusses, bei Kleinkindern auch Bronchitis, Bronchiolitis und Bronchopneumonie auf.

Diagnostik. Auf eine ätiologische Diagnose wird allgemein verzichtet. Möglich ist sie durch Anzüchtung des Virus aus Nasensekret in der Gewebekultur. Antikörperbestimmungen haben wegen der Vielzahl der Serotypen keine praktische Bedeutung.

Therapie. Symptomatisch mit abschwellenden Nasentropfen oder Phenylpropanolamin-Präparaten per os. Antibiotika nur bei bakterieller Superinfektion (Otitis, Sinusitis). Körperliche Schonung. Vakzinen zur aktiven Schutzimpfung sind nicht verfügbar.

Coronavirus-Infektionen

Erreger. Die Coronaviren, benannt nach den keulenförmigen Fortsätzen an ihrer Oberfläche, bilden eine eigene Familie. Es sind RNA-Viren, von denen 3 Untergruppen isoliert wurden (B814, 229E, OC43).

Epidemiologie. Coronaviren verursachen rund 10% der grippalen Infekte. Die Rate seropositiver Personen variiert in verschiedenen Populationen von 12 bis über 80%.

Übertragung: Durch Tröpfcheninfektion.

Klinik.
Inkubationszeit: 3 Tage.

Symptome: Nasenkatarrh, Niesen, Rachenreizung, gewöhnlich kein Fieber. Asthma und chronische Bronchitiden können exazerbieren. Bei Säuglingen und Rekruten wurden Pneumonien beobachtet. Durchschnittliche Krankheitsdauer 6–7 Tage. Die Immunität ist nur kurzdauernd.

Therapie. Symptomatisch wie bei Infekten durch Rhinoviren. Eine Schutzimpfung gibt es nicht.

RSV-(Respiratory-Syncytial-Virus-)Infektionen

Erreger. Das RS-Virus gehört zur Familie der Paramyxoviren. Es ist ein RNA-Virus und nach den vielkernigen Synzytien benannt, zu denen benachbarte Zellen nach der Infektion fusionieren. Man unterscheidet die Gruppen A und B sowie zahlreiche Subtypen.

Epidemiologie. Verbreitung weltweit. Jährliche Epidemien von mehrmonatiger Dauer im Spätherbst und Winter. Höchste Erkrankungsrate bei Säuglingen im 2. und 3. Lebensmonat. Im Kindesalter erkrankt überwiegend der untere, bei Erwachsenen in leichterer Form der obere Respirationstrakt.

Übertragung: Tröpfcheninfektion durch Husten und Niesen, Kontakt mit kontaminierten Fingern und Gegenständen, anschließend Selbstinokulation der Nasenschleimhaut oder Konjunktiven. Keine vollständige und länger anhaltende Immunität, daher häufige Rezidive. Dauer der Virusausscheidung 14 Tage oder länger.

Klinik.
Inkubationszeit: 4–6 Tage.

Symptome: Bei Kindern Beginn mit Nasenkatarrh, Mattigkeit und Fieber, nachfolgend Tracheobronchitis mit Husten und Giemen, in schweren Fällen Bronchiolitis und Pneumonie mit Tachypnoe, Dyspnoe und Hypoxie. Todesfälle kommen vor, besonders bei Frühgeburten und kongenitalen Vitien. Bei Erwachsenen grippaler Infekt mit Kopfschmerz, Unwohlsein, etwas Fieber, Schnupfen, Rachenreizung und Husten. Gefährliche Pneumonien bei Transplantierten und anderen immungeschwächten Individuen.

Diagnostik. Verdacht wecken Epidemiesituation und Umgebungserkrankungen bei Kindern. Virusnachweis im Nasen- oder Rachensekret durch Anzüchtung und immunologische Identifizierung in der Gewebekultur. Ein beweisender Antikörperanstieg um 4 Titerstufen ist erst im Verlauf zu ermitteln.

Therapie. Symptomatisch mit hustenstillenden, analgetischen und fiebersenkenden Mitteln. Bei schweren Respirationsstörungen Sauerstoffbeatmung, nötigenfalls Intubation und künstliche Beatmung. Immunglobuline mit hochtitrigen RSV-Antikörpern schützen bei Risikopatienten vor schweren bronchopulmonalen Manifestationen. Brauchbare Vakzine sind nicht verfügbar. Impfungen mit abgetöteten Viren haben bei Kindern die Erkrankung potenziert.

Parainfluenzavirus-Infektionen

Erreger. Parainfluenzaviren der Serotypen 1–4, RNA-Viren, die zur Familie der Paramyxoviren gehören. Die Virushülle enthält wie beim Influenzavirus ein Glykoprotein, das als Hämagglutinin wirkt und Neuraminidase-Aktivität besitzt.

Epidemiologie. Verbreitung der Typen 1–3 weltweit, für den Typ 4 nicht umfassend ermittelt. Epidemien durch die Typen 1 und 2 treten im Herbst, durch den Typ 3 zu allen Jahreszeiten auf. Bei Kindern wird der untere Respirationstrakt befallen, bei Erwachsenen überwiegend der obere. An den Atemwegsinfektionen im Kindesalter haben Parainfluenzaviren einen Anteil von 4–22%. Typ 1 ist der häufigste Erreger eines Krupp (entzündliche Kehlkopfenge mit Atemnot und Pfeifgeräusch). Typ-2-Infektionen verlaufen ähnlich, aber milder. Typ 3 verursacht hauptsächlich Bronchiolitiden und Pneumonien. Erwachsene und ältere Kinder erkranken gewöhnlich mit leichten Erkältungssymptomen.

Übertragung: Tröpfcheninfektion und enger persönlicher Kontakt. Zweit- und Drittinfektionen mit dem gleichen Stamm sind nicht selten, da nur Teilimmunität entsteht. Rezidive verlaufen aber weniger schwer.

Klinik.
Inkubationszeit: 3–6 Tage.

Symptome: Bei Kindern akuter Infekt mit Fieber bis 40 °C, Schnupfen, Halsschmerzen und trockenem Husten, der in eine Laryngotracheobronchitis vom Krupp-Typ oder eine Bronchopneumonie übergehen kann. Das Fieber dauert 1–3 Tage, bei tiefen Atemwegssymptomen eine Woche oder länger. Bakterielle Komplikationen sind selten. Bei Erwachsenen dominieren Heiserkeit und Husten. Immunsupprimierte Patienten können an schweren Pneumonien erkranken.

Diagnostik. Virusnachweis im Bronchialsekret durch Anzüchtung und zytologische oder immunologische Identifizierung. Antikörpernachweis nur bei mindestens 4-fachem Titeranstieg diagnostisch verwertbar.

Therapie. Bettruhe, Luftbefeuchtung und symptomatische Mittel gegen Husten und Fieber. Bei bakterieller Superinfektion Antibiotika. Bei Krupp mit akuter Ateminsuffizienz Sauerstoffinhalation, Adrenalin und parenteral hochdosierte Glukokortikoide. Effektive Vakzine gibt es bisher nicht.

Adenovirus-Infektionen

Erreger. Adenoviren, nach der erstmaligen Anzüchtung auf Explantaten von Adenoiden so benannt, sind DNA-Viren. Von den humanpathogenen Formen der Adenovirusfamilie sind 47 ver-

schiedenen Serotypen bekannt. Sie befallen hauptsächlich die Schleimhäute des Respirations-, Darm- und Harntraktes und die Konjunktiven. Es kommt auch zu latenten Infektionen. Die Virusausscheidung kann nach einer Erkrankung lange persistieren.

Epidemiologie. Verbreitung weltweit mit hohem Durchseuchungsgrad schon im Kindesalter. Fast 100% der Erwachsenen haben Antikörper gegen multiple Serotypen. Zwischen 5 und 10% der Kinder sind Virusträger. Die klinischen Manifestationen variieren mit dem Serotyp.

Übertragung: Sie erfolgt durch Tröpfcheninfektion, in Schwimmbädern und durch Schmutz- und Schmierinfektionen vor allem in Gemeinschaftsunterkünften. Da Adenoviren im Stuhl ausgeschieden werden, ist mit fäko-oraler Ansteckung zu rechnen.

Klinik.
Inkubationszeit: 5–7 Tage.
Den verschiedenen Serotypen sind folgende Krankheitsbilder zuzuordnen:

- **Akute febrile Atemwegserkrankung bei Kindern (Typen 1, 3, 5, 6):** Lokale Ausbrüche in Haushalten und Kindergärten.
  Symptome: Fieber, Pharyngitis mit lymphoider Hyperplasie und Schwellung der Halslymphknoten, dazu manchmal Tracheitis und Bronchitis mit persistierendem trockenem Husten, bei Säuglingen auch bedrohliche Pneumonien. Selten Fieber ohne lokale Befunde.
- **Akute Atemwegserkrankung bei Erwachsenen (Typen 4, 7, 14, 21):** Typisches Vorkommen bei Wehrdienstleistenden im Manöver.
  Symptome: Ansteigendes Fieber bis 39 °C, Kopf- und Gliederschmerzen, Rhinitis, Pharyngitis mit Halslymphknotenschwellung, trockener Husten, manchmal pneumonische Herdschatten. Krankheitsdauer 10–14 Tage.
- **Akutes Pharyngokonjunktivales Fieber (Typen 3, 7):** Vorkommen bei Kindern und Jugendlichen, sporadisch bei Erwachsenen. Ansteckung nicht selten in Schwimmbädern.
  Symptome: Hohes Fieber, Konjunktivitis, Pharyngitis mit katarrhalischer oder follikulärer Tonsillitis und schmerzhafter Halslymphknotenschwellung. Die Konjunktivitis ist zuerst einseitig. Bei manchen Personen kann sie ohne Fieber und Pharyngitis auftreten. Krankheitsdauer 1–2 Wochen.
- **Epidemische Keratokonjunktivitis (Typen 8, 19, 37):** Starke Kontagiosität, Familien- und Hausinfektionen (durch gemeinsam benutzte Gegenstände, besonders Handtücher), Übertragung in Augenarztpraxen (Tonometer, Tropfflaschen).
  Symptome: Zuerst erkrankt ein Auge, nach 8–10 Tagen das zweite meistens schwächer. Eine Hornhautbeteiligung kann ausbleiben. Krankheitsdauer 3–4 Wochen.

Weitere Manifestationen:
- akute Gastroenteritiden bei Kleinkindern (Typen 40, 41)
- hämorrhagische Zystitiden bei abwehrgeschwächten Personen (Typen 11, 21).

Diagnostik. Hinweise geben klinisches Bild und Umgebungserkrankungen. Sicherung der Diagnose durch Virusnachweis im Untersuchungsmaterial (Konjunktival- und Rachenabstrich, Sputum, Urin, Stuhl), der in Gewebekulturen und mittels DNA-Hybridisierung gelingt. Serotypenbestimmung mittels KBR, wobei der Titer um 4 Stufen steigen muss.

Therapie. Symptomenbezogene unspezifische Maßnahmen. Antivirale Substanzen stehen nicht zur Verfügung. Schutzimpfung möglich gegen Serotypen 4 und 7 bei Soldaten. Dazu wird nicht abgeschwächte Viruskultur in magensaftresistenten Kapseln appliziert, das auf diesem Weg keine Krankheitserscheinungen hervorruft, aber Immunität erzeugt.

10.1.9 Influenza

Erreger. Influenzaviren sind RNA-Viren aus der Familie der Orthomyxoviren. Die 3 humanpathogenen Typen A, B und C unterscheiden sich in der Antigenstruktur ihrer Nukleoproteine und Matrixproteine, aber auch in ihren biologischen Eigenschaften. Der Typ A (Abb. 10.7) verursacht die häufigsten und schwersten Grippeepidemien, der Typ B weniger gravierende Ausbrüche, der Typ C nur selten klinische Erscheinungen. An ihrer Oberfläche tragen die Grippeviren Spikes mit einem Hämagglutinin (Antigen H) und etwas kürzere Spikes mit einer Neuraminidase (Antigen N). Das Hämagglutinin verbindet sich mit dem Virusrezeptor der Wirtszellen. Anschließend spaltet die Neuraminidase die am Rezeptor lokalisierte Neuraminsäure ab. Influenza-A-Viren werden nach Varianten ihrer H- und N-Antigene in Subtypen unterteilt und durch Ursprungsort, Isolatnummer, Jahr der Isolierung und den Subtyp gekennzeichnet. Beispiel: Influenza A/Johannesburg/33/94/(H3N2). Bei den Influenzaviren B und C werden keine Subtypen der H- und N-Antigene unterschieden. Das Influenzavirus A zeichnet sich durch eine ausgeprägte Tendenz zu spontanen periodischen Variationen seiner H- und N-Antigene aus. Damit durchbricht es immer wieder die ohnehin relativ kurzdauernde durch vorausgegangene Infektionen erlangte humorale Immunität, die hauptsächlich an Antikörper gegen die H- und N-Antigene gebunden ist. Größere Variationen (Antigen-Shifts) kommen vielleicht durch Gen-Austausch (reassortments) mit tierischen Viren (von Vögeln?) zustande, kleinere (Antigen-Drifts) durch Punktmutationen der Hämagglutinin- oder Neuraminidase-Gene.

Epidemiologie. Die Virusgrippe tritt in beiden Hemisphären ausschließlich während der Wintermonate auf. Pandemien (alle 10–15 Jahre) und Epidemien (alle 1–3 Jahre) werden nur durch

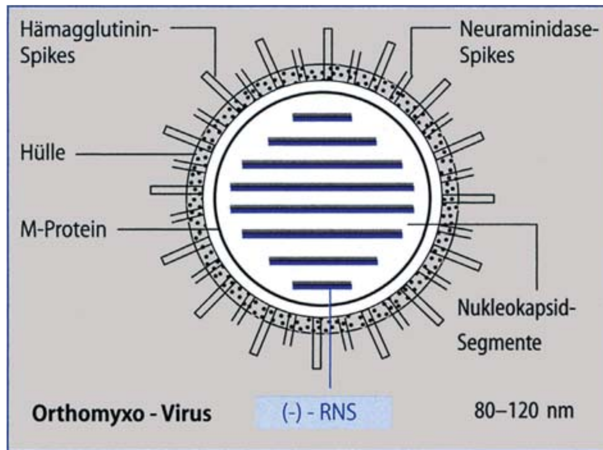


Abb. 10.7. Strukturschema des Influenza-Virus (aus Hahn et al. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 5. Aufl., Springer, Berlin 2004)

Influenzavirus A verursacht, jährliche lokale Ausbrüche auch durch Influenzavirus B, die seltenen sporadischen Fälle vorwiegend durch Influenza Virus C. Anfällig sind alle Altersklassen, besonders Säuglinge, Kleinkinder, alte Menschen und solche mit kardialen oder pulmonalen Vorerkrankungen. Die Ansteckung erfolgt durch Tröpfcheninfektion (Husten und Niesen). Die Kontagiosität ist sehr hoch. In den USA erkrankte während der Pandemie 1957 die Hälfte der städtischen Bevölkerung. In den 10 Epidemien zwischen 1971 und 1991 kam es zu je 20.000 bis 40.000 grippebedingten Todesfällen.

Klinik.

Inkubationszeit: 18–72 Stunden, je nach Größe des Inokulum. Die Virusausscheidung endet 2–5 Tage nach Erkrankungsbeginn.

Symptome: Im typischen Fall abrupt auftretendes Fieber von 39–40 °C, verbunden mit starkem Krankheitsgefühl, heftigen Kopf- und Gliederschmerzen, Schnupfen, Brennen im Rachen und trockenem Husten, begleitet von Schmerzen hinter dem Brustbein. Bei unkompliziertem Verlauf klingen Fieber und Beschwerden innerhalb einer Woche allmählich ab, gefolgt von einer asthenischen Phase, die vor allem bei älteren Patienten mehrere Wochen dauern kann. Leichte, afebrile Formen der Grippe können einer gewöhnlichen Erkältung ähneln, die schwersten gehen mit einem Kreislaufkollaps und großer Hinfälligkeit einher.

Komplikationen

Viruspneumonie: Durch das Influenzavirus selbst verursachte interstitielle Pneumonie. Weniger häufig, aber gravierender als eine sekundäre bakterielle Pneumonie. Besonders anfällig sind Herzkranke.

Symptome: Persistierendes Fieber, zunehmende Dyspnoe und Zyanose, Husten mit wenig, manchmal blutigem Sputum, fehlender oder geringer Auskultationsbefund bei diffusen interstitiellen Infiltraten im Röntgenbild. Mit der Blutgasbestimmung objektivierbare Hypoxie. Normale oder niedrige Leukozytenwerte.

Sekundäre bakterielle Pneumonie: Meistens verursacht durch Pneumokokken, Staphylococcus aureus und Haemophilus influenzae. Erhöhtes Risiko bei bestehenden Herz- und Lungenerkrankungen und alten Patienten.

Symptome: Wiederanstieg des Fiebers nach 3–4 Tagen, produktiver Husten mit eitrigem Sputum, Atemnot, pneumonischer Auskultationsbefund bei ausdehnten Verschattungen im Röntgenbild, Leukozytose.

Gemischte virale und bakterielle Pneumonie: Häufiger als die isolierten Formen mit Kombination der Symptomatik. Im Bronchialsekret Viren und Bakterien nebeneinander nachweisbar.

Toxisches Schocksyndrom: Kreislaufversagen bei schwerer bakterieller Superinfektion der Lunge.

Myokarditis und Perikarditis: Autoptisch nachgewiesen bei der Grippeepidemie 1918/19, gegenwärtig selten. EKG-Veränderungen beruhen wohl meistens auf Exazerbation vorbestehender Herzerkrankungen.

Myositis: Im Gegensatz zur den gewöhnlich starken Myalgien kein häufiges Vorkommnis. Lokalisation hauptsächlich in den Beinen. Manifestiert sich mit Schwellungen und hochgradiger Druckempfindlichkeit der betroffenen Muskeln. CPK und Aldolase im Serum steigen an, manchmal resultiert eine Myoglobinurie.

ZNS-Beteiligung: Beobachtet werden Meningismus mit und ohne Liquorveränderungen (aseptische lymphozytäre Meningitis), sekundäre eitrige Meningitis, parainfektiöse Enzephalitis, Querschnittsmyelitis, Guillain-Barré-Syndrom, Labyrinthitis mit Hörsturz.

Reye-Syndrom: Vorkommen bei Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahre mit Influenza A, Influenza B und Varizellen, die Acetylsalicylsäure erhalten.

Symptome: Anhaltendes Erbrechen, Stupor, Krämpfe, Koma, Zeichen der Leberschädigung (Transaminasenanstieg ohne Ikterus) und Hypoglykämie. Mortalität 50%. Ursache ist eine Schädigung der Mitochondrien von Leber, Gehirn und Muskulatur, die wahrscheinlich durch kombinierte Effekte des Erregers und der Acetylsalicylsäure zustande kommt. Seit der Warnung vor Aspirin ist die Häufigkeit des Syndroms stark rückläufig. Einzelfälle kommen auch ohne Acetylsäureeinnahme vor.

Diagnostik. Ergibt sich gewöhnlich aus der epidemischen Situation. Zu sichern durch Virusisolierung während der ersten Tage aus Nasensekret, Rachenspülwasser oder Sputum in Gewebekulturen oder angebrüteten Hühnereiern. Die Identifizierung und

Subtypenbestimmung gelingt mit immunologischen Methoden. Serologisch ist die Diagnose nur retrospektiv zu stellen. Sie erfordert einen mindestens 4-fachen Titeranstieg der komplementbindenden Antikörper, die am Ende der ersten Krankheitswoche erscheinen und ihren höchsten Wert am Ende der zweiten Woche erreichen. Eine bakterielle Superinfektion ist am eitrigen Sputum, in der Sputumkultur (vorher im Gram-gefärbten Ausstrich) und an der Leukozytose zu erkennen.

Prophylaxe.
Immunprophylaxe: Wirksam ist die aktive intramuskuläre Schutzimpfung mit Vakzine aus den vorherrschenden Influenzastämmen (A und B), die jedes Jahr ermittelt werden. Sie enthalten inaktiviertes ganzes Virus oder Virusbestandteile. Wenn eine starke Antigenverschiebung neu auftritt, ist kein ausreichender Schutz gewährleistet. Die Impfung sollte im Frühherbst erfolgen und jährlich wiederholt werden, da der Impfschutz nur etwa 1 Jahr vorhält. Impfkandidaten: Nach dem 6. Lebensmonat Patienten aller Altersklassen mit Herz- und Lungenkrankheiten und geschwächter Immunabwehr, gesunde Personen jenseits des 65. Lebensjahres, Personen mit hohem Ansteckungsrisiko (Ärzte, Pflegepersonal), Personen in wichtigen beruflichen und öffentlichen Positionen. **Nebenwirkungen:** Etwas Unwohlsein und leichtes Fieber (5%), mäßige Rötung und Druckempfindlichkeit an der Injektionsstelle (30%). **Kontraindikation:** Erwiesene Allergie gegen Eier, da die Viren auf Eiern gezüchtet werden. Vielversprechend und bei Kindern erfolgreich erprobt sind die in Deutschland noch nicht zugelassenen nasal zu applizierenden Impfstoffe mit abgeschwächtem Lebendvirus.

Chemoprophylaxe: Gelingt gegen Influenza A mit dem Virustatikum Amantadin (2-mal tgl. 100 mg per os während 4–6 Wochen) und mit den neuen **Neuraminidase-Inhibitoren** (► unten).

Therapie.
Allgemeine Maßnahmen: Bettruhe bis 3 Tage nach Entfieberung, Azetaminophen gegen Fieber und Schmerzen, Acetylsalicylsäure nicht bei Kranken unter 18 Jahren. Kodein gegen starken Husten. Ausreichende Flüssigkeitszufuhr, Deckung des täglichen Vitamin-C-Bedarfs (100 mg).

Virustatika: Amantadin hemmt die Vermehrung von Influenzavirus A. Innerhalb von 48 Stunden nach dem Einsetzen der Symptome begonnen, bewirkt das Mittel eine Reduzierung der systemischen und respiratorischen Erscheinungen um >70%. Neu ist die Prophylaxe und Therapie mit **Neuraminidase-Inhibitoren.** Sie zerstören den Rezeptor für das Hämagglutinin des Virus und damit seine Ausbreitung. Präparate:
- Oseltamivir (Tamiflu®) Dosis 2-mal 75 mg/Tag p.o. für 5 Tage
- Zanamivir (Relenta®) Dosis pro Tag 2-mal 2 Inhalationen des Pulvers (3,6 mg) mit dem Diskhaler über 5 Tage. Für beide Präparate gilt, dass die Behandlung in den ersten 48 Stunden nach Symptombeginn erfolgen muss.

Antibiotika: Indiziert bei begründetem Verdacht auf eine bakterielle Superinfektion, die meistens auch gut anspricht. In Betracht kommen Makrolide, Tetracycline, Aminopenicilline und penicillinasefeste Penicilline. Die Wirksamkeit sollte durch Resistenzprüfung in einer vor Therapiebeginn angelegten Bakterienkultur überprüft werden.

Maßnahmen bei Komplikationen: Intensivbehandlung mit Sauerstoffzufuhr und Sekretabsaugung bei Schwerkranken. Nach Bedarf Herz- und Kreislaufmittel sowie Infusionen. Bei bedrohlicher exspiratorischer Dyspnoe durch ein Larynxödem Tracheotomie.

10.1.10 Mumps

Erreger. Mumpsvirus, ein RNA-Virus aus der Familie der Paramyxoviren, von dem nur ein Antigentyp bekannt ist.

Epidemiologie. Die auch als Parotitis epidemica oder Ziegenpeter bezeichnete Krankheit kommt weltweit vor. Ihre Häufigkeit ging in den Ländern mit verbreiteter aktiver Schutzimpfung der Kinder stark zurück, so in den USA von 152.209 berichteten Fällen im Jahre 1968 auf 1.537 im Jahre 1994. Früher traten Epidemien alle 2–5 Jahre auf, meistens im Winter und Frühjahr. Betroffen waren hauptsächlich Kinder im Alter zwischen 5 und 15 Jahren. Gegenwärtig herrschen kleinere Endemien vor, in Schulen, Lagern, beim Militär und in Populationen mit großer Wohndichte. Dabei sind die Erkrankten bis zu 50% junge Erwachsene. Kinder bleiben im ersten Lebensjahr gewöhnlich verschont.

Übertragung: Tröpfcheninfektion und Kontakt mit kontaminierten Gegenständen in der Umgebung der Infizierten. Die Erregerausscheidung beginnt 6 Tage vor und endet 3 Wochen nach Krankheitsausbruch. Während dieser Zeit besteht Kontagiosität. In einem Drittel der Fälle, die trotzdem ansteckend sind, verläuft die Infektion subklinisch.

Klinik.
Inkubationszeit: 14–18 Tage. In dieser Zeit Virusreplikation im Epithel des oberen Respirationstraktes und Virämie mit Drüsen- und ZNS-Befall.

Prodromi: Mattigkeit, Kopf- und Gliederschmerzen, Anorexie, subfebrile Temperaturen. Dauer meistens einen Tag, selten bis zu einer Woche.

Die entzündlichen **Manifestationen** der Mumpsinfektion erstrecken sich einzeln oder kombiniert auf die **Parotis,** das **Pankreas,** die **Hoden** und das **ZNS.** Nur sehr selten sind weitere Organe betroffen.

Parotitis: Leitsymptom des Mumps mit meistens doppelseitiger, oft im Abstand von 1–2 Tagen nacheinander auftretender Schwellung der Parotiden, die nach 2–3 Tagen ihr Maximum erreicht und den Raum zwischen Mastoid und Unterkiefer ausfüllt. Ver-

bunden mit Schmerzen beim Kauen, Schlucken und Sprechen sowie starker lokaler Druckempfindlichkeit. Die Temperatur kann für einige Tage auf 39 °C steigen. Manchmal Mitbeteiligung der submandibulären und sublingualen Speicheldrüsen. Allmählicher Rückgang der Schwellungen innerhalb einer Woche ohne Spätfolgen.

Pankreatitis: Seltene Komplikation gegen Ende der ersten Woche mit Übelkeit, Erbrechen und Oberbauchschmerzen. Bei Mitbeteiligung des Inselzellsystems flüchtige diabetische Stoffwechselstörung. Spontanremission in 1–2 Wochen.

Orchitis: Vorkommen erst nach der Pubertät, in etwa 20% der Fälle. Manchmal einzige Manifestation des Mumps. Beginn der Orchitis eine Woche nach der Parotitis mit erneutem Temperaturanstieg und sehr schmerzhafter Anschwellung meistens nur eines Hodens auf das Mehrfache der normalen Größe. Eine Hodenatrophie kann zurückbleiben, betrifft aber nicht die Hormonbildung. Infertilität droht nur bei dem seltenen Befall beider Hoden. Bei Patientinnen bleibt eine Gonadenbeteiligung meistens verborgen, weil sie weitaus geringere Beschwerden verursacht.

Neurologische Manifestationen: Zwischen 5 und 15% der Kinder und Erwachsenen erkranken an aseptischer Mumps-Meningitis, die vor oder während der Parotitis auftritt, mitunter auch isoliert. Symptome sind **Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen** und **Benommenheit,** im Liquor initial Segmentkernige und niedrige Zuckerwerte, kurz darauf nur Lymphozyten. **Seltene Vorkommnisse:** Fazialisparese, Diplopie, Optikusneuritis, Enzephalitis mit hohem Fieber, zerebelläre Ataxie und Querschnittsmyelitis. Meningitis und Paresen heilen folgenlos ab. Enzephalitiden können Defekte hinterlassen.

Diagnostik. Kein Problem bei evidenter Ansteckungsquelle und akuter doppelseitiger Parotitis. Virusnachweis im Speichel mittels Anzüchtung auf Gewebekulturen und immunologischer Identifizierung.

Serologisch: Antikörpernachweis vom Typ IgM mit dem hochspezifischen Immunadsorptionstest (ELISA).

Differenzialdiagnosen. Parotitiden durch andere Viren (Parainfluenzavirus Typ 3, Coxsackieviren, Influenzavirus A). Bakterielle Parotitis hinfälliger Patienten. Nichtentzündliche doppelseitige Parotisschwellungen bei Diabetes mellitus, chronischem Alkoholismus und Urämie, granulomatöse bei Sarkoidose und Sjögren-Syndrom. Einseitige Parotisschwellung durch Parotismischtumoren, Zysten und bei Strikturen oder Speichelsteinen im Ausführungsgang.

Prophylaxe. Vorbeugung gegen Ansteckung durch Isolierung der Patienten bis zum Abklingen der Parotisschwellung.

Aktive subkutane Schutzimpfung: Erfolgt mit abgeschwächter Lebendvakzine bei Kindern im **Alter** von **15 Monaten,** am besten zusammen mit der Masern-Mumps-Rötel-Vakzine. **Zweitimpfung vor Schuleintritt.** Die Impfung kann bei älteren Kindern und Erwachsenen nachgeholt werden. Junge Männer sollten so vor der Orchitis geschützt werden. In 95% der Fälle wird Dauerimmunität erzielt. Rekonvaleszenten sind lebenslang immun. **Kontraindikationen** gegen die Impfung: Behandlung mit Glukokortikoiden, immungeschwächte Empfänger, Schwangerschaft. HIV-Infizierte vertragen die Impfung.

Therapie. Bettruhe bis nach der Entfieberung. Kalte oder warme Kompressen auf die Parotisschwellungen, Analgetika, flüssig-breiige Kost, Mundpflege. Bei Orchitis Hochlagerung mit einem Kissen unter dem Skrotum, Alkoholumschläge. Bei Meningitis nur pflegerische Maßnahmen und Analgetika. Glukokortikoide werden bei schweren Entzündungsreaktionen empfohlen, sind aber umstritten.

10.1.11 Virusdysenterie

Erreger.
Rotaviren: RNA-Viren mit 4 humanpathogenen Serotypen aus der Familie der Reoviridae.

Caliciviren: RNA-Viren, benannt nach kelchartigen Vertiefungen (calices) an ihrer Oberfläche. Darunter hauptsächlich das Norwalk-Virus aus dieser Familie.

Die Dyenterieviren zerstören im Dünndarm die reifen Zellen an der Zottenspitze, deren Ersatz durch ungenügend resorbierende unreife Zellen zu osmotischen Diarrhöen führt.

Epidemiologie. Verbreitung weltweit, Auftreten epidemisch, endemisch und sporadisch. Die meisten Menschen erwerben Antikörper gegen diese Viren, überwiegend im frühen Kindesalter. Die Mehrzahl der Infektionen verläuft subklinisch. Am häufigsten erkranken Säuglinge und Kinder unter 3 Jahren, Erwachsene vor allem im Alter und bei Immunschwäche. Rotaviren verursachen etwa 10% der Reisediarrhöen. Wegen unvollständiger und zeitlich begrenzter Immunität kommen Rezidive vor. Die Virusausscheidung im Stuhl kann lange persistieren, auch nach subklinischer Infektion.

Übertragung: Fäkal-orale Schmierinfektion.

Klinik.
Inkubationszeit: 1–4 Tage.

Prodromi: Unwohlsein, Kopfschmerzen, abdominale Missempfindungen, mitunter Erkältungserscheinungen.

Symptome: Bei Kleinkindern akuter Beginn mit Erbrechen, subfebrilen Temperaturen und wässerigen Diarrhöen. In schweren Fällen 10–40 Entleerungen pro Tag, die zur Exsikkose mit Leibkrämpfen führen können. Todesfälle im Kreislaufschock kommen vor. Dauer der Durchfälle 4–5 Tage, danach spontane Besserung. Häufiger sind die mittelschweren und leichteren Fälle, besonders bei Infektionen mit dem Norwalk-Virus.

Diagnostik. Im Gegensatz zu bakteriellen Dysenterien sind die reichlichen wässrigen Stühle geruchlos und enthalten weder Erythrozyten noch Leukozyten. Bei Nahrungsmittelvergiftungen durch Staphylokokken beginnt der Brechdurchfall schon wenige Stunden nach dem Essen. Rotaviren lassen sich per Immunassay direkt im Stuhl nachweisen, da dieser das Virus in hoher Konzentration enthält. Das Norwalk-Virus ist im Stuhl schwieriger zu erfassen (zuverlässig mit der Polymerase-Kettenreaktion).

Serologie: Spezifischer Antikörpernachweis im Serum für beide Virusarten.

Therapie. In schweren Fällen Bettruhe. Orale bzw. intravenöse Rehydratation. Bei Kindern ist manchmal die Klinikeinweisung erforderlich. Schutz vor Ansteckung durch sorgfältige Hygiene. Vakzine sind nicht verfügbar und wegen der befristeten Immunität fragwürdig.

10.1.12 Poliomyelitis

Erreger. Polioviren der Serotypen I, II und III mit einem RNA-Genom, zugehörig den Enteroviren aus der Familie der Picornaviren. Die Enteroviren, zu denen auch Coxsackie- und Echoviren zählen, sind nach ihrer Eigenschaft benannt, sich im Darm zu vermehren. Darmerkrankungen verursachen sie nicht.

Epidemiologie. Durch flächendeckende Vakzination konnte die früher weltweite Verbreitung der Poliomyelitis auf wenige regionale Vorkommen in Afrika unterhalb der Sahara, im indischen Subkontinent und in einigen südlichen Republiken der früheren Sowjetunion reduziert werden. Einzelne in Europa und Nordamerika aufgetretene Fälle wurden aus diesen Regionen eingeschleppt. Die Kontagiosität ist sehr hoch, doch verlaufen die meisten Infektionen inapperent. Von einer Epidemie sprach man bei 5–10 Paralysefällen pro Jahr auf 100.000 Einwohner. Paralytische Formen werden begünstigt, wenn in der Inkubationszeit folgende exogene Faktoren einwirken: Traumen, Überanstrengung, Durchnässung, Sonnenbrand, Operationen (Tonsillektomie) und Gravidität.

Ansteckungsmodus: Direkte Übertragung von Mensch zu Mensch über Fäzes und Rachensekret; indirekte Übertragung durch kontaminierte Fliegen, die Speisen und Getränke verunreinigen. Vereinzelte paralytische Fälle von Poliomyelitis kommen heute noch nach der oralen Impfung mit Lebendvakzine vor, bei den Empfängern, aber auch bei ungenügend geimpften Personen in deren Umgebung. Das Risiko erwies sich bei Säuglingen als erhöht, die während 30 Tagen nach Applikation des Impfstoffs irgendwelche intramuskulären Injektionen (z.B. Antibiotika) erhalten hatten.

Klinik.
Inkubationszeit: 7–9 Tage bis zum Beginn der Prodromi.

Prodromi: Fieber bis 39 °C, Kopf- und Gliederschmerzen, Mattigkeit, auch Halsweh und Husten, manchmal Erbrechen und Leibschmerzen. Dauer etwa 3 Tage. Die abortiven Verlaufsformen sind damit schon überstanden.

Aseptische Meningitis: 5–6 Tage nach Beginn und 3 Tage nach dem Ende der Prodromi erneuter Fieberanstieg bis 39 °C, heftige Kopf- und Rückenschmerzen, Nackensteifigkeit, Erbrechen und Benommenheit. Auf dieser Stufe ist innerhalb von 4–10 Tagen eine Abheilung der Poliomyelitis möglich (meningeale Form).

Paralytisches Stadium: Von 100 Infizierten erreicht es bei Epidemien nur einer. Es beginnt nach dreitägiger Meningitis auf der Höhe des Fiebers, aus einer adynamischen Phase heraus. Durch Ganglienzellschädigung im Vorderhorn des Rückenmarks kommt es zu nicht streng symmetrischen schlaffen Paresen überwiegend proximaler Muskelgruppen, verbunden mit Tonusverlust, Muskelschmerz und Aufhebung der Eigenreflexe. Auch höhere Regionen des ZNS können befallen werden.

Lokalisationstypen:
- **Spinale Form:** Lähmung einzelner Muskelgruppen bis zur Tetraplegie. Atemmuskellähmung (Zwerchfell und Interkostalmuskeln) bei Befall des Zervikalmarks.
- **Bulbopontine Form:** Hirnnervenlähmung mit Schluckstörungen (Aspirationsgefahr) und zentraler Atemlähmung (Befall des Atemzentrums). Final auch Lähmung des Vasomotorenzentrums.
- **Bulbospinale Form:** Kombination von spinalen und bulbären Lähmungen.
- **Enzephalitische Form:** Hohes zentrales Fieber, Agitiertheit, Somnolenz, Krämpfe, extrapyramidale Zeichen, daneben häufig noch spinale und bulbäre Symptome.

Verlauf: Neue Lähmungen treten 14 Tage nach Krankheitsbeginn nicht mehr hinzu. Die Rückbildung der Paresen nimmt Wochen oder Monate in Anspruch. Bei 50% der Patienten bleiben keine Residuen zurück, bei 25% leichte bis mittelschwere, bei 25% schwere Beeinträchtigungen. Mortalität bei Kindern 1–4%, bei Erwachsenen bis zu 10%.

Diagnostik. Erregernachweis durch Anzüchtung aus Stuhl, Rachenabstrich oder Liquor in Gewebekulturen.

Serologie: Titeranstieg der Antikörper (Neutralisationstest und Komplementbindungsreaktion) nach 8–14 Tagen. Polyneuritiden lassen sich klinisch durch den symmetrischen Befall peripherer Muskeln und zusätzliche Sensibilitätsstörungen von der Poliomyelitis unterscheiden.

Prophylaxe. Durch aktive Immunisierung ist ein 100%iger Schutz vor der Infektion mit dem Wildtyp-Stamm des Poliovirus zu erzielen, in absehbarer Zeit voraussichtlich auch die vollständige Eradikation der Poliomyelitis. Zur Verfügung stehen die trivalente orale Poliovirus-Vakzine (OPV) aus abgeschwächten Lebend-

viren und die inaktivierte Poliovirus-Vakzine (IPV), die i.m. appliziert wird.

Im Jahr 2001 gab es nur noch 11 Länder, in denen Wildtyp-Poliovirus übertragen wurde, hauptsächlich in Indien, Pakistan, Nigeria, Afghanistan und Somalia (insgesamt 476 Fälle). Neuerdings sind nun Poliomyelitisausbrüche durch Poliovirus aus der oralen Poliovakzine beobachtet worden (Haiti, Dominikanische Republik, Ägypten, Philippinen). Daraufhin wurde in den USA ein Programm zur Impfung aller Kinder mit IVP-Impfstoff aufgelegt.

Schutzimpfung mit oraler Poliovirus-Vakzine (OPV): Wird heute nicht mehr empfohlen (► oben).

Schutzimpfung mit inaktivierter Poliovirus-Vakzine (IPV-e): Gewährleistet Schutz vor Impfpoliomyelitis, da die Vakzine kein vermehrungsfähiges Virus enthält. **Grundimmunisierung:** Ab dem 3. Lebensmonat 2-mal im Abstand von 8 Wochen eine Impfdosis. Noch bessere Schutzimpfung, wenn die zweite Impfung 6 Monate nach der ersten erfolgt. **Auffrischimpfungen:** Im Abständen von 10 Jahren. Neuerdings wird zur Vermeidung der Impfpoliomyelitis empfohlen, Kindern ab 3. Lebensmonat im Abstand von 8 Wochen 2 Dosen IPV-e zu geben, gefolgt von 2 Dosen OPV. Die Impfung mit IPV-e ist auch für Erwachsene sicherer. Geeignet ist IPV-e für Patienten mit geschwächter Immunabwehr und HIV-Infektion. **Kontraindikation:** Schwangerschaft.

Therapie. Antivirale Chemotherapeutika gegen die Poliomyelitis gibt es nicht. Immunglobuline kommen zu spät. Bei Prodromi und Meningitis pflegerische Maßnahmen und Analgetika. Im paralytischen Stadium Lagerung, Überwachung der Atmung (cave: Lungenatelektase), heiße Packungen auf die gelähmten Muskelgruppen zur Schmerzlinderung. Bei bulbären Störungen Sondenernährung, bei respiratorischer Insuffizienz Tracheotomie und künstliche Beatmung. Orthopädische Nachbehandlung der Lähmungen. Maßnahmen zur beruflichen Rehabilitation.

10.1.13 Coxsackie-Virus-Infektionen

Erreger. Coxsackie-Viren der Gruppe A (24 Serotypen) und der Gruppe B (6 Serotypen), beide Enteroviren aus der Familie der Picornaviren mit einem RNS-Genom.

Epidemiologie. Weltweite endemische Verbreitung mit hohem Durchseuchungsgrad der Bevölkerung. Die meisten Infektionen verlaufen klinisch inapperent.

Ansteckungsmodus: Fäkal-orale Schmutz- und Schmierinfektion. Die klinischen Manifestationen sind für beide Coxsackie-Virus-Gruppen unterschiedlich.

Klinik.
Infektionen mit Coxsackie-Virus A
Inkubationszeit: 3–6 Tage.

Klinische Manifestationen:

- **Herpangina:** Vorkommen am häufigsten bei Säuglingen und Kindern. Akuter Beginn mit Fieber, Kopf- und Muskelschmerzen. Dann stecknadelkopf- bis linsengroße Bläschen am vorderen Gaumenbogen, weichen Gaumen, an der Uvula und an den Tonsillen.
- **Sommergrippe:** 2–5 Tage anhaltendes Fieber mit Kopf- und Gliederschmerzen während der Sommermonate.
- **Aseptische Meningitis bzw. Meningoenzephalitis:** Nach 2–5-tägigem Prodromalstadium mit den Symptomen der fieberhaften Sommergrippe folgt ein 1–2-tägiges Latenzstadium. Danach wieder Temperaturanstieg, starke Kopfschmerzen, Erbrechen und Nackensteifigkeit. Im Liquor lymphozytäre Pleozytose (50/3–500/3 Zellen) und leicht erhöhte Eiweißwerte. In 10% der Fälle leichte bis schwere enzephalitische Manifestationen (Bewusstseinsverlust, Tremor, Krämpfe, spastische Paresen).
- **Paralytische Erkrankung:** Der Poliomyelitis ähnliches Krankheitsbild, meistens mit monophasischem Fieberverlauf und vorwiegendem Befall des Schultergürtels. Bessere Rückbildungstendenz der Lähmungen als bei der Poliomyelitis, keine ausgeprägten Muskelatrophien.
- **Fieberhafte Exantheme:** Isoliert oder zusammen mit aseptischer Meningitis auftretend. Der Ausschlag ist rötelfömig, masernähnlich oder makulopapulös, auch hämorrhagisch und vesikulär. In manchen Fällen Bläschenbildung an Handtellern und Fußsohlen, kombiniert mit einer Stomatitis. Vorkommen hauptsächlich bei Kindern.

Infektionen mit Coxsackie-Virus B
Inkubationszeit: 2–6 Tage.

Klinische Manifestationen:

- **Epidemische Pleurodynie (Bornholmer Krankheit):** Akuter Beginn mit Fieber und plötzlich auftretenden heftigen, oft intermittierenden Muskelschmerzen im unteren Thoraxbereich und Epigastrium, die sich bei tiefem Durchatmen und Husten verstärken. Die betroffenen Muskeln sind druckschmerzhaft und verhärtet. Zusätzlich bestehen Kopfschmerzen hinter den Augen. Auch die Kombination mit einer Meningitis ist möglich. Abklingen der Beschwerden nach 2–4 Tagen. Rezidive nach Tagen oder Wochen kommen vor. Die Diagnose ist bei Epidemien nicht schwierig. In isolierten Fällen sind Oberbaucherkrankungen, Herzinfarkt und Pleuritis auszuschließen.
- **Myokarditis oder Perikarditis:** Coxsackie-B-Viren (Typen B2 und B4) verursachen etwa ein Drittel der akuten Myokarditiden. Am häufigsten sind Neugeborene, Adoleszenten und junge Erwachsene betroffen. Den kardialen Manifestationen geht gewöhnlich ein fieberhafter Infekt der oberen Atemwege voraus.
  - **Myokarditissymptome:** Tachykardie, Zyanose, Kardiomegalie; im Echokardiogramm abnorme linksventrikuläre Wandbewegungen; im EKG abnorme ST-Segmente

und T-Zacken, Extrasystolie, Vorhofflimmern, Reizleitungsstörungen; in schweren Fällen, besonders bei Neugeborenen und Säuglingen kongestive Herzinsuffizienz mit Lungenstauung. Bei Myokardnekrosen Anstieg der Kreatininkinase im Serum.
  - **Perikarditissymptome:** Retrosternale Schmerzen, Reizhusten, Tachykardie, Dyspnoe, perikariditisches Reiben, Perikarderguss im Echokardiogramm, ST-Hebung im EKG. Die Perikarditis tritt isoliert auf oder als Begleitperikarditis bei einer Myokarditis.
    Prognose: In den meisten Fällen Spontanheilung innerhalb einiger Wochen. Todesfälle bei Neugeborenen nicht selten, bei Erwachsenen nur vereinzelt. Einige Patientin bleiben symptomatisch und haben nach Jahren eine dilatative Kardiomyopathie.
- **Aseptische Meningitis bzw. Meningoenzephalitis:** Klinisches Bild wie bei der Infektion mit Coxsackie-Virus A (▶ oben).

Diagnostik. Virusnachweis bei der Herpangina im Rachenspülwasser oder -abstrich, ansonsten im Stuhl bzw. Liquor. Isolierung des Typ A im Tierversuch an der saugenden Maus, des Typ B in Zellkulturen.

Serologie: Sie sichert ein 4facher Titeranstieg der Antikörper gegen Coxsackie-Virus A bzw. B im Neutralisationstest und bei der Komplementbindungsreaktion. Letztere ist nur 4–5 Monate positiv, während neutralisierende Antikörper lebenslang nachweisbar bleiben.

Therapie. Sie beschränkt sich auf Bettruhe, Analgetika und Antipyretika. Weder eine Schutzimpfung noch antivirale Chemotherapeutika stehen gegen die Coxsackie-Viren zur Verfügung.

10.1.14 ECHO-Virus-Infektionen

Erreger. Gruppe der ECHO-Viren (34 Serotypen), zugehörig den RNA-haltigen Enteroviren aus der Familie der Picornaviren.

Epidemiologie. Endemische Verbreitung weltweit. Hoher Durchseuchungsgrad mit überwiegend inapparenten Infektionen, meistens schon im Kindesalter.

Ansteckungsmodus: Schmier- und Schmutz-, selten Tröpfcheninfektion. Nach Erregervermehrung im Darmtrakt kommt es über eine Virämie zum Organbefall (Zentralnervensystem, Haut, obere Luftwege).

Klinik.
Inkubationszeit: 5–10 Tage.

Aseptische Meningitis: Endemien durch die Typen 4, 6, 9, 16 und 30. Akuter Krankheitsbeginn mit Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit und Fieber. Nicht selten von einem Exanthem begleitet. Im Liquor bis zu 1000/3 Zellen (Lymphozyten). Nur selten enzephalitische Manifestationen mit Somnolenz, motorischer Unruhe und Halluzinationen. In der Regel Spontanheilung ohne Residuen. In der Rekonvaleszenz vegetative Regulationsstörungen.

Fieberhaftes Exanthem: Beginn mit Temperaturanstieg. Oft erst bei der Entfieberung makulopapulöse Effloreszenzen von 1–2 mm Durchmesser, vorwiegend im Gesicht, auf der Brust und am Rücken. Manchmal zugleich Bläschen und Ulzerationen an der Mundschleimhaut.

Respiratorische Infekte: Schnupfen, Halsschmerzen, Kopf- und Gliederschmerzen bei mäßigem Fieber. Verursacht durch die Typen 4, 7, 11, 20 und 28.

Diagnostik. Erregernachweis in der Rachenspülflüssigkeit, im Stuhl oder im Liquor durch Anzüchtung in der Gewebekultur. Ein positiver Stuhlbefund kommt auch bei Gesunden vor. Serodiagnose retrospektiv bei 4fachem Titeranstieg der neutralisierenden Antikörper im Serum.

Therapie. Keine Möglichkeit der Schutzimpfung und spezifischen Behandlung. Beschränkung auf symptomatische Maßnahmen.

10.1.15 Tollwut (Rabies)

Erreger. Rabies- oder Lyssavirus, ein RNA-Virus aus der Familie der Rabdoviren. Besondere Affinität zum Nervengewebe erlangt das Virus durch ein Glykoprotein an seiner Oberfläche, das sich mit Azetylcholinrezeptoren verbindet.

Epidemiologie. Primär ist die Tollwut eine epidemisch und endemisch in den meisten Regionen der Erde verbreitete Zoonose.

Erregerreservoir: In Europa und Amerika Füchse und andere Wildtiere, in Asien Wölfe und Hunde, in Mittel- und Südamerika Blut saugende Fledermäuse (Vampire), in Afrika Schakale.

Übertragung: Von Tier zu Tier durch Biss, Lecken frischer Wunden, Verzehr infizierter Beute und virushaltige Aerosole in Fledermaushöhlen. Aus den Wildtierreservaten schwappt die Infektion auf Haustiere (Hund, Katze) über, die zur Hauptinfektionsquelle für den Menschen werden. Häufigster Übertragungsmodus in Europa ist der Biss durch einen tollwütigen Hund. Aus infektiösem Tierspeichel kann das Virus auch durch zerkratzte Haut und intakte Schleimhaut eindringen.

Alle Säugetiere können an Tollwut erkranken. Dagegen bleiben Fledermäuse gesund, obwohl ihr Speichel eine hohe Viruskonzentration aufweist. In Mexiko und Südamerika infizieren sie ganze Rinderherden. Am empfänglichsten sind Hunde und Füchse. Der Biss eines infektiösen Tieres führt beim Menschen in 30–60% der Fälle zur Tollwut. Gesichtsverletzungen sind erheblich gefährlicher als Bisse ins Bein. Bei einer Letalität von 100% ist pro Jahr weltweit mit 30.000 Todesfällen an Tollwut zu rechnen.

Die Inkubationszeit bei Hunden und Katzen beträgt 3–8 Wochen. Kontagiosität, d.h. Erregerausscheidung mit dem Speichel, besteht vom Ende der Inkubationszeit bis zum Tod des Tieres, der

in allen Fällen innerhalb der ersten 10 Krankheitstage eintritt. Die klinischen Stadien der Tollwut sind bei Hund und Mensch sehr ähnlich (▶ unten).

Klinik.
Inkubationszeit: In 90% der Fälle 20–90 Tage. Bei Gesichtsverletzungen kürzer (Durchschnitt 35 Tage) als bei Extremitätenverletzungen (Durchschnitt 52 Tage). An der Eintrittspforte verweilt das Virus etwa 6 Tage. Es vermehrt sich dort in den quergestreiften Muskelzellen, dringt dann in den sensorischen Nerven langsam bis zum Rückenmark vor und von hier aus ziemlich schnell ins Gehirn, wo es sich erneut stark vermehrt. Anschließend gelangt das Virus über efferente, vorwiegend autonome Nervenbahnen in viele Organe und Gewebe, darunter die Speicheldrüsen, die es reichlich ausscheiden.

Das **klinische Bild** wird von den multiplen Läsionen des ZNS bestimmt. Im Zytoplasma befallener Neuronen entstehen aus viralem Nukleoprotein die für die Tollwut typischen Negri-Körperchen.

Prodromalstadium: Unwohlsein, Schwäche, Anorexie, Fieber, raues Gefühl in der Kehle. **Typisch:** Schmerzen oder Parästhesien an der Bissstelle (vermutlich durch Läsionen im zugehörigen Spinalganglion). Dauer 1–4 Tage.

10

Erregungsstadium: Beginn 2–10 Tage nach den Prodromi. **Symptome:** Hohes Fieber, exzessive motorische Aktivität, Agitiertheit, periodische Erregungszustände bis zu Tobsuchtsanfällen, Verwirrtheit, Halluzinationen. Dazu faszikuläre Muskelzuckungen, Tremor und tonisch-klonische Krämpfe. Bei Schluckversuchen schmerzhafte spastische Kontraktionen der Schlundmuskulatur, auch schon beim Anblick von Getränken (Hydrophobie). Oft tritt bereits in dieser Phase nach 3–4 Tagen im Koma der Exitus ein.

Lähmungsstadium: Schließt an das Erregungsstadium an mit Augenmuskellähmungen, Hemiparese der betroffenen Körperseite, aufsteigender schlaffer Lähmung und finaler Lähmung des Atem- und Kreislaufzentrums. Die Überlebenszeit nach Beginn der klinischen Tollwutsymptome beträgt maximal 20 Tage.

Diagnostik. Intra vitam durch Erregernachweis mittels Immunfluoreszenz in einem Abklatschpräparat von der Kornea oder in Hautbiopsien. Post mortem Virusisolierung in Zellkulturen oder durch Verimpfen auf Säuglingsmäuse. Eine Serodiagnostik ist wegen der spät einsetzenden Antikörperbildung nicht möglich. Die serologische Untersuchung kann aber zur Überprüfung des Impfeffektes dienen.

Therapie. Gegen die manifeste Tollwut gibt es kein Medikament. Die passive Immunisierung kommt zu spät. Symptomatisch werden Dauerschlaf mit Barbituraten, Sondenernährung und künstliche Beatmung angewandt.

! Morphium ist wegen der Steigerung der Erregbarkeit nicht geeignet.

Prophylaxe.
Postexpositionsprophylaxe
Die Empfindlichkeit des Rabiesvirus gegen desinfizierende Mittel und sein langsames Vordringen zum ZNS ermöglichen auch nach der Ansteckung noch eine fast immer erfolgreiche Prophylaxe. Sie umfasst die :

- **lokale Wundbehandlung:** Intensive Wundreinigung unter fließendem Leitungswasser mit 20%iger Seifenlösung. Anschließend Desinfektion mit 40–70%igem Alkohol oder jodhaltiger Lösung (Betaisadonna®).
- **Immunprophylaxe** mit einer Kombination von passiver und aktiver Schutzimpfung:
  - **Passive Immunisierung:** Sofortige Applikation von humanem Rabiesimmunglobulin (Berirab®) in einer Dosis von 20 IE/kg. Eine Hälfte dieser Dosis wird in die Wunde infiltriert, die andere wird in den M. deltoideus injiziert.
  - **Aktive Immunisierung:** Vom Impfstoff HDCV (human diploid cell vaccine) aus inaktiviertem Rabiesvirus (Rabivac®) wird je eine Dosis an den Tagen 0, 3, 7, 14, 30 fakultativ auch 90 i.m. in das Deltoideusareal injiziert. Lokale Schmerzen und systemische allergische Reaktionen treten danach selten auf.

Indikationen: Sofortige Impfung bei jedem Wildtierbiss und in Endemiegebieten bei jedem Hunde- und Katzenbiss. Außerhalb von Endemiegebieten bei Biss durch tollwütige oder wegen unprovozierter Attacken tollwutverdächtiger Hunde und Katzen, die unerkannt entkommen sind. Keine Impfung bei Biss durch gesunde Hunde und Katzen außerhalb von Endemiegebieten. In solchen Fällen sind die Tiere 10 Tage zu beobachten. Wenn sie während dieser Zeit erkranken, was bei infizierten Tieren stets der Fall ist, sofortige Kombinationsimpfung.

Präexpositionsprophylaxe
Personen mit erhöhtem Tollwutrisiko (Tierhändler, Forstpersonal, Veterinäre, Laboranten, Tierpfleger) können vorbeugend geimpft werden. Man injiziert dazu an den Tagen 0, 7 und 21 je eine Dosis intramuskulär, vorzugsweise in den M. deltoideus. Anschließend sind in 2–6-jährigen Abständen Antikörperbestimmungen durchzuführen. Bei Titerabfall unter 1:5 ist eine Auffrischimpfung mit einer Dosis i.m. erforderlich. Vorgeimpfte Personen erhalten nach einer Exposition kein Rabiesimmunglobulin, sondern nur zweimal HDCV an den Tagen 0 und 3.

10.1.16 Von Arthropoden übertragene virale Zooanthroponosen

Durch weltweite Reisen werden zunehmend auch Europäer den sog. Arbovirusinfektionen (Arbo = arthropode born) in fernen Ländern ausgesetzt, die an die Verbreitungsgebiete der verschiedenen Insektenarten gebunden sind. Die Virusübertragung erfolgt vom Vertebratenwirt (Säugetiere, Vögel), der die Infektion

meistens gut übersteht, auf Blut saugende Insekten (Stechmücken, Stechfliegen, Zecken) und von diesen auf den Menschen. Bei einigen Insekten erfolgt die Weitergabe des Virus auch intraovariell, d.h. durch Infektion der Eier. Die Prophylaxe besteht in der Abschirmung gegen Insekten und Insektenbekämpfung, nur begrenzt durch Schutzimpfungen.

Zentraleuropäische Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)

Erreger. FSME-Virus, ein RNA-Virus aus der Familie der Flaviviren. Überträger sind Zecken der Gattung Ixodes ricinus (»Holzbock«). In Europa weit verbreitet. Bevorzugte Biotope sind Nadel-, Laub- und Mischwälder mit viel Unterholz und dichter Grünzone.

Epidemiologie. Vorkommen in Südost- und Mitteleuropa, in Deutschland vor allem in Bayern und Baden-Württemberg. Sie treten zwischen April und Oktober, am häufigsten im Juni und Juli auf. Besonders gefährdet sind Förster, Jäger und Waldarbeiter. Nur 10% der Stiche von infizierten Zecken führen zur Erkrankung.

Klinik.
Inkubationszeit: 3–14 Tage.

1. Phase (Generalisationsstadium): Fieber, katarrhalische Erscheinungen, Kopf-, Gelenk- und Muskelschmerzen. Dauer 2–4 Tage. Die Erkrankung kann damit schon enden.

2. Phase: Beginnt nach kurzem Intervall mit erneutem Fieber und Symptomen der **Meningitis,** in ernsten Fällen auch der **Enzephalitis:** Hyperkinesen, Krämpfe, Bewusstseins-, Schlaf- und Sensibilitätsstörungen, Hirnnervenausfälle und Psychosen. Bei der myelitischen Form treten schlaffe Paresen vorwiegend der Arme und des Schultergürtels auf. Dauer 8–12 Tage. Nach Enzephalitis verzögerte Rekonvaleszenz, in 10% der Fälle Spätfolgen. Letalität 1%.

Diagnostik. Indizien sind vorausgegangener Zeckenstich im Endemiegebiet, doppelgipflige Fieberkurve und klinisches Bild. Virusisolierung nur in der virämischen 1. Phase möglich. Serodiagnose: Nachweis spezifischer IgM-Antikörper.

Prophylaxe.
Präexpositionsprophylaxe: Aktive Immunisierung mit inaktiviertem (auf Maushirn und Hühnerembryonalzellen vermehrtem) FSME-Virus. **Dosis:** 2 Impfungen i.m. im Abstand von 14 Tagen bis 3 Monaten. Auffrischimpfung nach 3 Jahren. Gelegentlich Lokalreaktionen, selten systemische Allergie, vereinzelt Nervenentzündungen, auch des Gehirns. **Kontraindikation:** Autoimmunkrankheiten.

Postexpositionsprophylaxe: Passive Immunisierung mit humanem Immunglobulin, das Antikörper gegen das FSME-Virus enthält (Encegam®). Indiziert während einer Endemie 1–4 Tage nach einem Zeckenstich. **Dosis:** Einmalig 0,2 ml/kg intramuskulär. Gibt 60%igen Schutz.

> **Aktive Schutzimpfung frühestens 4 Wochen später.**

Therapie. Keine Möglichkeit einer antiviralen Chemotherapie.

Weitere Virus-Enzephalitiden

Russische Frühsommerenzephalitis

Erreger. RNA-Flavivirus. **Überträger:** Zecken. **Hauptwirt** Nagetiere.

Vorkommen. Asien, mehrere hundert Fälle pro Jahr.

Klinik. Akuter Beginn mit Fieber um 39 °C. Enzephalitis mit Bewusstseinsverlust, epileptiformen Krämpfen und Hemiparesen. Schädigung des vegetativen Nervensystems. Mortalität 20%.

St. Louis-Enzephalitis

Erreger. RNA-Flavivirus. **Überträger:** Stechmücken (Culex). **Hauptwirt** Vögel.

Vorkommen. Zentrale und westliche Staaten der USA, ca. 100 Fälle pro Jahr, mehrere tausend bei Epidemien.

Klinik. Hochfieberhafte Enzephalitis mit Lichtscheu, Bewusstseins- und Sprachstörungen. Schweregrad und Residuen mit dem Alter zunehmend. Mortalität 7%.

Japanische B-Enzephalitis

Erreger. RNA-Flavivirus. **Überträger:** Stechmücken (Culex). **Hauptwirt** Vögel, außerdem Pferde und Schweine.

Vorkommen. Ganz Ostasien, hauptsächlich in Bereich bewässerter Reisfelder. Bis zu 25.000 Fälle pro Jahr.

Klinik. Überwiegend inapparente Infektionen. Enzephalitiden in der Hälfte der Fälle schwer, mit Lungenerscheinungen einhergehend (Mortalität 20–50%).

Prophylaxe. Aktive Schutzimpfung mit inaktivierter Vakzine möglich. Vor Reisen in ländliche Gebiete Ostasiens empfehlenswert.

West-Nil-Fieber

Erreger. RNA-Flavivirus. Überträger: Stechmücken (Culex). **Hauptwirt** Vögel.

Vorkommen. Ost- und Westafrika, Süd- und Südostasien, Mittelmeerstaaten.

Klinik. Häufigste Manifestation ist ein fieberhafter Infekt mit Kopf- und Augenschmerzen, rauhem Hals, Übelkeit, Erbrechen und Arthralgien. Daneben kommen Meningoenzephalitiden und Enzephalitiden vor, hauptsächlich bei Kindern und alten Leuten.

Powassan-Enzephalitis

Erreger. RNA-Flavivirus. **Überträger:** Zecken (Ixodes cookei). **Hauptwirt** kleine Säugetiere.

Vorkommen. Im Osten Kanadas und der USA, sehr selten.

Klinik. Schwere Enzephalitis, häufig mit Residuen.

Pferdeenzephalitiden (östliche, westliche und venezuelanische)

Erreger. RNA-Alphaviren aus der Familie der Togaviren. **Überträger:** Stechmücken. **Hauptwirte** Vögel, seltener Pferde.

Vorkommen. Östliche Form in Sumpfgebieten entlang der Ostküste der USA. Westliche Form in den westlichen und zentralen Staaten der USA und in Kanada. Venezuelanische Form in Venezuela, Ecuador, Kolumbien, Peru, Mexiko und in den Südstaaten der USA. Es kommt hauptsächlich zum endemischen Befall der Pferde und relativ selten zur Übertragung auf den Menschen.

Klinik. Die östliche Form der Pferdeenzephalitis verläuft sehr schwer (Mortalität 50–75%), die westliche deutlich leichter (Mortalität 3–7%). Die venezuelanische Form verläuft überwiegend als Infekt ohne ZNS-Beteiligung, die enzephalitische Variante hat eine Mortalität von 10%. Vakzine ist nicht allgemein verfügbar.

10

California-, La-Crosse- und Jamestown-Canyon-Enzephalitis

Erreger. RNA-Viren der California Serogroup, aus der Familie der Bunyaviren. Vorherrschend ist das La-Crosse-Virus. **Überträger:** Stechmücken. **Hauptwirte** Nagetiere, bei Endemien auch der Mensch.

Vorkommen. Jährlich etwa 70 Fälle im mittleren Westen, in zentralen und östlichen Staaten der USA. Die Enzephalitisrate unter den Infizierten beträgt <1:1000. Kinder unter 15 Jahren erkranken am häufigsten.

Klinik. Akuter Beginn mit Fieber, Kopfschmerz, Lethargie, Koma (30%), fokale Krämpfe, Hemiparese, spastische Zeichen. Leukozytose bis 20.000/mm^3. Mortalität <0,5%, Residuen in 10% der Fälle.

Diagnostik. Durch Nachweis von IgM-Antikörpern.

Therapie. Symptomatisch.

Gelbfieber

Erreger. Gelbfiebervirus, ein RNA-Virus aus der Familie der Flaviviren. **Überträger:** Stechmücken (Moskitos) der Gattung Aëdes und Haemagogus.

Epidemiologie. Gelbfieber tritt heute nur noch in tropischen Gebieten Afrikas (jährlich mehrere tausend Fälle) sowie in Süd- und Zentralamerika (jährlich mehrere hundert Fälle) auf. Natürliches Virusreservoir sind verschiedene Affenarten, unter denen das Virus durch Haemagogusarten verbreitet wird (Dschungelgelbfieber). Wird ein Mensch in diesen Infektionszyklus eingeschlossen, erfolgt die weitere Krankheitsausbreitung in menschlichen Siedlungsgebieten von Mensch zu Mensch (Stadtgelbfieber), übertragen durch anthrophile Stechmücken, z.B. Aedes aegypti. Das Gelbfieber wurde deshalb zur gemeingefährlichen quarantänepflichten Krankheit erklärt.

Klinik. Die Erkrankung gehört in die Kategorie des hämorrhagischen Fiebers, das von diversen Viren verursacht wird.

Inkubationszeit: 3–6 Tage.

1. Phase (Generalisationsstadium): Akuter Beginn mit Fieber von 39–40 °C mit relativer Bradykardie, Gesichtsrötung, Konjunktivitis, Kopf- und Gliederschmerzen, epigastrischen Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Unruhe und Reizbarkeit. Dauer 2–5 Tage. Danach Fieberabfall, in leichteren Fällen Ende der Krankheit.

2. Phase (Organstadium): Nach 1–2 fieberfreien Tagen erneut Temperaturanstieg. Bewusstseinstrübung, Verwirrtheit, Ikterus, Hämatemesis und massive Albuminurie mit Oligurie, Petechien und Schleimhautblutungen, Thrombopenie und Leukopenie.

Komplikationen: Coma hepaticum, Kreislaufschock bei disseminierter intravaskulärer Gerinnung (durch Endothelschädigung), Niereninsuffizienz. Nur 10–20% der Infektionen verlaufen schwer (Letalität 80%), die übrigen leicht oder inapperent.

Diagnostik. Indizien sind die Trias Ikterus, Hämorrhagien und Albuminurie, sowie Bradykardie und Leukopenie. Virusnachweis im Blut während der initialen Virämie durch Übertragung auf Mäuse.

Serologie: Titeranstieg neutralisierender und komplementbindender Antikörper im Serum.

Prophylaxe. Vor Reisen in Endemiegebiete aktive Immunisierung mit abgeschwächter Lebendvakzine (Stamaril®). **Dosis:** Einmal 0,5 ml intramuskulär. Auffrischimpfung nach 10 Jahren. In Endemiegebieten Kontrolle über die Mücken und Immunisierung der Bevölkerung.

Therapie. Isolierung in abgeschirmten Räumen, die mit Insektiziden behandelt wurden. Antivirale Chemotherapeutika sind unwirksam. Symptomatische Behandlung mit Flüssigkeitszufuhr, antiemetischen und antipyretischen Mitteln. Bei Anzeichen disseminierter intravaskulärer Gerinnung (verlängerte Thrombinzeit, niedriges Fibrinogen, Fibrinogenspaltprodukte, Thrombopenie) vorsichtige Heparinisierung.

Dengue-Fieber

Erreger. Dengueviren der Serotypen 1–4, RNA-Viren aus der Familie der Flaviviren. Die Bezeichnung Dengue (portug. = steif, geziert) bezieht sich auf den steifen Gang der in ihrer Beweglichkeit eingeschränkten Patienten. **Überträger:** Stechmücken der Gattung Aëdes und Stegomyia. **Hauptwirt** ist der Mensch selber.

Epidemiologie. Endemisches und sporadisches Vorkommen in den Tropen und Subtropen, hauptsächlich im Verbreitungsgebiet der Stechmücke A. aegypti. Große Dengue-Epidemien traten 1922 in Texas und in den 1950iger Jahren in Südostasien auf. Bei einer Primärinfektion resultiert das klassische benigne Denguefieber. Die entstehenden Antikörper schützen aber nur vor einer Zweitinfektion vom gleichen Serotyp. Im Falle einer Reinfektion mit anderen Serotypen kann es zum schweren hämorrhagischen Fieber und zum Dengue-Schock-Syndrom kommen. Ursache dafür ist eine überschießende Abwehrreaktion durch die nicht protektiven Antikörper, die sich dennoch mit den Viren verbinden und eine intensive Aktivierung der Makrophagen bewirken.

Klinik.
Inkubationszeit: 2–7, gewöhnlich 5 Tage.

Klassisches Denguefieber: Akuter Beginn mit Fieber um 40 °C, starkem Krankheitsgefühl, Kopf- und Augenschmerzen. Dazu heftige Myalgien und Arthralgien, besonders in den Kniegelenken. Häufig auch flüchtiger Rash, generalisierte Lymphknotenschwellungen, Rhinitis, Pharyngitis, Anorexie, Nausea und Durchfälle. Entfieberung nach einer Woche. Einen Tag später, meistens unter erneutem Temperaturanstieg, makulopapulöses Exanthem am Rumpf, das sich auf Extremitäten und Gesicht ausdehnt, oft von Petechien an Haut und Schleimhäuten begleitet. **Seltene Organmanifestationen:** Meningitis, Enzephalitis, Myelitis, Polyneuritis, Subikterus und Orchitis. **Typische Laborbefunde:** Leukopenie mit relativer Lymphozytose, Thrombopenie, Transaminasenanstieg.

Exanthem und Fieber klingen in wenigen Tagen ab. Myalgien können die Rekonvaleszenz verzögern.

Hämorrhagisches Fieber und Dengue-Schock-Syndrom: Betroffen sind überwiegend Kinder unter 12 Jahren. Am gefährlichsten ist eine Infektion mit Serotyp 2 nach überstandener Infektion mit Serotyp 1. **Symptome:** 2–5 Tage nach Fieberbeginn Purpura, Petechien, Ekchymosen, manchmal Epistaxis, Hämatemesis und Melaena. Blutungen und gesteigerte Gefäßpermeabilität können zum Schocksyndrom mit Lethargie, Blutdruckabfall, perioraler Zyanose, Hepatomegalie und Pleuraergüssen führen. **Laborbefunde:** Die Leukozyten sind in 30% der Fälle erhöht, die Thrombozyten stets deutlich vermindert. In schwersten Fällen kommt es zur disseminierten intravaskulären Gerinnung.

Der Schock dauert nur wenige Tage und wird bei optimaler Intensivpflege meistens überstanden. Mortalität unter solchen Bedingungen niedriger als 3%.

Diagnostik. Hinweisend sind epidemiologische Situation, klinische Indizien (Myalgien, Arthralgien, biphasischer Fieberverlauf, Lymphknotenschwellung, Exanthem). Serodiagnose durch Nachweis spezifischer IgM-Antikörper. Die Virusisolierung ist schwierig und nicht praktikabel.

Therapie. Nur symptomatisch. Eine Vakzine gibt es nicht. Virustatika sind unwirksam. Eindämmung der Krankheit nur durch Bekämpfung der Stechmücken.

Weitere Virusinfektionen mit hämorrhagischem Fieber

Rift-Valley-Fieber

Erreger. RNA-Phlebovirus aus der Familie der Bunyaviren. **Überträger:** Verschiedene Stechmücken, die auch transovariell infiziert werden. **Hauptwirt** Schafe und Rinder. Keine Übertragung von Mensch zu Mensch.

Vorkommen. Kenia (Rift Valley), Sub-Sahara, Ägypten, Madagaskar.

Klinik.
Inkubationszeit: 2–5 Tage.
Symptome: Häufigste Manifestation ist ein **Fieber-Myalgie-Syndrom.** Nur eine Minderheit der Infizierten erkrankt an schwerem hämorrhagischen Fieber mit petechialen und konjunktivalen Blutungen, deutlicher Leberbeteiligung und hypovolämischen Zirkulationsstörungen infolge gesteigerter Gefäßpermeabilität (Mortalität 50%). Selten resultieren nach milder Infektion zum Zeitpunkt der Antikörperbildung eine hämorrhagische Retinitis oder eine typische virale Enzephalitis.

Therapie. Bei hämorrhagischem Fieber könnte nach veterinärmedizinischen Erfahrungen Ribavirin i.v. gerechtfertigt sein. Ansonsten ist die Behandlung symptomatisch. Eine inaktivierte Vakzine ist wirksam, aber nicht allgemein verfügbar. Zur Eindämmung von Epidemien wäre eine Schutzimpfung des Viehbestandes mit abgeschwächter Lebendvakzine erforderlich.

Krim-Kongo-Fieber

Erreger. Nairovirus mit RNA Genom aus der Familie der Bunyaviren. **Überträger:** Zecken (Hyalomma). **Hauptwirte** sind Vieh und Haustiere, die selbst nicht erkranken, aber virämisch werden.

Ansteckungsmodus: Direkte Übertragung von erkrankten Menschen und Schlachttieren bei intensivem Blutkontakt und mit kontaminierten Nadeln.

Vorkommen. Afrika, Mittlerer Osten, Balkan, Südrussland.

Klinik. Inkubationszeit 3–12 Tage. Schweres hämorrhagisches Fieber mit starker Leberschädigung, die zum Ikterus führen kann. In vielen Fällen Zeichen der disseminierten intravaskulären Gerinnung (Mortalität 50%).

Therapie. Ribavirin i.v. und Intensivpflege.

Kyasanur-Forest- und Omsk-Fieber

Erreger. RNA-Flaviviren. **Überträger:** Zecken. **Hauptwirt:** Wirbeltiere.

Vorkommen. Indien, Westsibirien.

Klinik. Hämorrhagische Fieber, manchmal gefolgt von einer Virusenzephalitis.

Therapie. Nur symptomatisch. Gegen das Kyasanur-Forest-Fieber gibt es eine Schutzimpfung mit inaktivierter Vakzine.

Pappataci-Fieber (Sandfly Fever)

Erreger. Phlebovirus mit RNA-Genom aus der Familie der Bunyaviren.

Überträger: Sandmücke Phlebotomus papatasi. **Übertragungsmodus:** Vertikale Übertragung transovariell (von weiblichen Mücken auf die Eier); einziger Zwischenwirt ist der Mensch.

Epidemiologie. Endemisch mit hohem Durchseuchungsgrad in trockenwarmen Gebieten Südosteuropas, Nordafrikas, Asien und Südamerikas. Immunität wird meistens im Kindesalter erworben. Es erkranken hauptsächlich Besucher und Militärpersonal, die keinen Immunschutz besitzen. Ausbrüche unter unhygienischen Bedingungen in Kriegen und bei Naturkatastrophen.

10

Klinik. Gutartiges Fieber-Myalgie-Syndrom.

Inkubationszeit: 3–6 Tage.

Symptome: Fieberanstieg ohne Prodromi auf 39–40 °C. Gesichtsröte, Stirnkopfschmerz, Augenbrennen, Lichtscheu, injizierte Konjunktiven, Myalgien im Nacken und Rücken. Dazu Inappetenz, Obstipation oder Diarrhöe. Kein Hautausschlag, keine ZNS-Beteiligung Bradykardie und Leukopenie. Abfall des gutartigen Fiebers nach 2–3 Tagen mit völliger Rückbildung aller Symptome.

Diagnostik. Virusnachweis im Blut während der Fiebertage. Später durch Virusneutralisationstest.

Therapie. Bettruhe, Analgetika. Prophylaxe durch Mückenbekämpfung innerhalb und außerhalb der Wohnungen.

Weitere virale Fieber-Myalgie-Syndrome

Toskana-Virus-Krankheit

Erreger. Phlebovirus mit RNA-Genom aus der Familie der Bunyaviren. **Überträger:** Sandmücke Plebotomus perniciosus.

Übertragungsmodus: Vertikale transovarielle Übertragung. Infektionsweg Mensch → Mücke → Mensch.

Vorkommen. Norditalien (Landbevölkerung, Urlauber).

Klinik. Meistens unkompliziertes kurzes Fieber mit Myalgien. Selten aseptische Meningitis.

Therapie. Symptomatisch.

Punta-Toro-Virus-Krankheit

Erreger. Phlebovirus mit RNA-Genom aus der Familie der Bunyaviren. **Überträger:** Sandmücken.

Vorkommen. Kanalzone, Panama, Kolumbien mit starker Durchseuchung der Bewohner tropischer Wälder.

Klinik. Unkompliziertes Fieber mit Myalgien.

Therapie. Symptomatisch.

Bunyamwera-Virus-Infektionen

Erreger. Bunyamwera-Virus mit RNA-Genom aus der Familie der Bunyaviren. **Überträger:** Stechmücken. **Hauptwirte** Vertebraten.

Vorkommen. Hauptsächlich in Afrika. Verwandte Viren in Europa (Colovo-Virus), Südostasien (Batai-Virus), Südamerika (Wyeomyia Virus), Mittelamerika (Fort Sherman Virus).

Klinik. Gutartige fieberhafte Infekte mit Myalgien.

Therapie. Symptomatisch.

Gruppe C-Virus-Infektionen

Erreger. RNA-Viren aus der Familie der Bunyaviren. **Überträger:** Stechmücken, Wirte Vertebraten.

Vorkommen. Südamerika, hauptsächlich im Dschungel.

Klinik. Gutartiger fieberhafter Infekt mit Myalgien.

Therapie. Symptomatisch.

Tahyna-Virus-Infektionen

Erreger. RNA-Virus aus der California-serogroup, zur Familie der Bunyaviren gehörig. **Überträger:** Stechmücken. **Hauptwirte** Vertebraten.

Vorkommen. Mittel- und Westeuropa (Tschechien und Slowakei).

Klinik. Fieberhafter Infekt mit Kopfschmerzen, Myalgien, Pharyngitiden, Rhinitiden und Konjunktivitiden, selten aseptische Meningitis.

Therapie. Symptomatisch.

Prophylaxe. Durch Mückenbekämpfung.

Oropouche-Fieber

Erreger. RNA-Virus aus der Familie der Bunyaviren. **Überträger:** Mücken (Culicoides paraensis). **Hauptwirt** Vertebraten.

Vorkommen. Südamerika (große Epidemien in Brasilien und Peru).

Klinik. Fieber mit Myalgien, manchmal Hautausschlag und aseptische Meningitis.

Therapie. Symptomatisch.

Colorado-Zeckenfieber

Erreger. Coltivirus mit RNA-Genom aus der Familie der Reoviren**. Überträger:** Zecken. **Hauptwirt** Vertebraten.

Vorkommen. In den gebirgigen Westregionen der USA auf 1200–1300 m zwischen März und November.

Klinik. Fieber und Myalgien, manchmal auch flüchtiger Hautausschlag (Rash). Dauer 7–10 Tage. **Seltene Manifestationen:** Meningoenzephalitis, Hämorrhagien, Karditis, Orchitis, Pneumonie. Leukopenie und Thrombopenie.

Diagnostik. Virusnachweis in Erythroblasten des Knochenmarks mittels Immunfluoreszenz.

Therapie. Symptomatisch.

Orbivirus-Infektionen

Erreger. Verschiedene Orbiviren mit RNA-Genom aus der Familie der Reoviren. **Überträger:** Zecken. **Hauptwirte** Vertebraten.

Vorkommen. Orungo-Virus im tropischen Afrika; Kemerova-Komplex (Kemerova-, Lipovnik und Tribec-Viren) in Russland und Zentraleuropa.

Klinik. Fieber und Myalgien, mitunter auch neurologische Manifestationen.

Therapie. Symptomatisch.

Virale Polyarthritis-Rash-Syndrome

Sindbis-Virus-Infektionen

Erreger. RNA-Alphaviren aus der Familie der Togaviren. **Überträger**: Stechmücken. **Hauptwirte** Vögel.

Vorkommen. Afrika, Asien, Australien. Nordeuropäische Stämme: Pogosta disease (Finnland), Okelbo disease (Schweden), Karelien-Fieber (Nordwest-Asien).

Klinik. Beginn mit einem Rash und Arthralgien, geringem Fieber oder ohne. Es folgen ein makopapulöser, oft vesikulärer Ausschlag und eine stark behindernde wandernde Polyarthritis. Dauer der akuten Phase einige Tage. Gelenkbeschwerden können trotz ausbleibender Destruktionen monatelang fortbestehen.

Therapie. Symptomatisch.

Chikungunya-Virus-Infektion

Erreger. RNA-Alphavirus aus der Familie der Togaviren. **Überträger:** Stechmücken (A. aegypti).

Übertragungmodus: Mensch → Mücke → Mensch.

Vorkommen. Endemisch in ländlichen Gebieten Afrikas und Asiens. Intermittierende Epidemien in dortigen Großstädten.

Klinik.
Inkubationszeit: 2–3 Tage.

Symptome: Schweres Krankheitsbild mit abruptem Einsetzen von Fieber und starken Arthralgien (Chikungunya: sich krümmen müssen). Dazu Kopfschmerzen, Photophobie, konjunktivale Injektion, Anorexie, Nausea und Abdominalschmerz. Der Rash folgt nach einigen Tagen mit dem Temperaturabfall. Die migratorische Arthritis befällt die kleinen Gelenke an Händen und Füßen intensiver als die größeren Gelenke. Die Genesung dauert einige Wochen. Manche Patienten (vor allem HLA-B27-positive) haben noch jahrelang Gelenkbeschwerden und rezidivierende Ergüsse.

Therapie. Symptomatisch. Eine abgeschwächte Lebendvakzine ist noch in der Prüfung.

Mayaro-Fieber

Erreger. RNA-Alphavirus aus der Familie der Togaviren. **Überträger:** Stechmücken. **Hauptwirte** Primaten.

Vorkommen. Häufige Endemien, vereinzelt auch Epidemien in Südamerika.

Klinik. Das Krankheitsbild ähnelt der Chikungunya-Virus-Infektion.

Therapie. Symptomatisch.

Ross-River-Virus-Infektion (Epidemische Polyarthritis)

Erreger. RNA-Alphavirus aus der Familie der Toga-Viren. **Überträger:** Stechmücken (A. vigilax). **Hauptwirte** Mensch und Vertebraten.

Vorkommen. Australien, Neuguinea, östliche Pazifikinseln.

Klinik.
Inkubationszeit: 7–11 Tage.

Symptome: Akuter Beginn mit Gelenkschmerzen, begleitet von einem Rash und nicht immer von geringen Allgemeinsymptomen und leichtem Fieber. Der generalisierte Gelenkbefall führt zu erheblicher Behinderung. Betroffen sind vor allem Finger-, Hand- und Kniegelenke, teils mit periartikulären Schwellungen Tendovaginitiden und Ergüssen. Die Abheilung dauert von 4 Wochen bis zu mehreren Monaten. Zur progressiven Arthropathie kommt es nicht.

Therapie. Antirheumatika. Wegen der großen ökonomischen Bedeutung der Krankheit wurde eine Vakzine aus inaktiviertem Virus entwickelt.

10.1.17 Von Nagetieren übertragene virale Zooanthroponosen

Nagetiere, die humanpathogene Viren auf Einwohner und Reisende übertragen, stellen die Reservoire für diese Virusarten dar. Sie sind chronisch infiziert, meistens auch virämisch, ohne selbst zu erkranken. In der Regel kann jede Nagetierspezies nur Viren eines bestimmten Genus beherbergen und weitergeben. Die Ansteckung setzt einen engen Kontakt mit den Tieren oder ihren Exkrementen voraus. Sie erfolgt unter unhygienischen Lebensbedingungen durch Inhalation virushaltigen Staubes, kontaminierte Lebensmittel oder durch Kontakt mit Schleimhäuten und verletzten Hautstellen.

10

Lymphozytäre Choriomeningitis

Erreger. LCM-Virus, ein RNA-Virus aus der Familie der Arenaviren. **Überträger:** Graue Hausmaus (Mus musculus), selten auch Goldhamster. Die Mäuse werden prä- und postnatal vom Muttertier infiziert und dadurch gegen das Virus immuntolerant. Bei erwachsenen Mäusen führt die Erstinfektion zur tödlichen Krankheit.

Epidemiologie. Vorkommen in Nordamerika, Südamerika und Europa. Auch in Deutschland sind die Mäuse mit dem LCM-Virus verseucht. Nicht selten sind es Laborinfektionen.

Klinik.
Inkubationszeit: 6–13 Tage.

Neben inapparenten Infektionen werden **3 Verlaufsformen** beobachtet:

- **Grippeähnliche Form:** Schleichender Beginn. Fieber, Kopfschmerz, Konjunktivitis, Schmerz bei Augenbewegungen, ausgeprägte Myalgien; auch makulopapulöses Exanthem, Lymphknotenschwellungen, Pharyngitis und Diarrhöen. **Seltene Komplikationen:** Parotitis, Orchitis, Pneumonitis und Perikarditis. Dauer 2–5 Tage, manchmal mit kurzem Rezidiv. Regelmäßig Leukopenie und Thrombopenie.
- **Aseptische Menigitis:** Bei 25% der Patienten nach grippalem Vorstadium Benommenheit, Übelkeit, Erbrechen, schwere Nackenkopfschmerzen und Nackensteifigkeit. Im Liquor lymphozytäre Pleozytose und erniedrigte Glukosewerte, In der Schwangerschaft Abort oder kongenitaler Hydrozephalus und Chorioretinitis.
- **Meningoenzephalitische Form:** Bei 10% der Patienten zusätzlich zur Menigitis delirante Unruhe, Hyperkinesen, Hirnnervenlähmungen und spastische Zeichen.

Diagnostik. Suspekt sind Leukopenie und Thrombopenie bei grippalem Infekt und Meningitissymptomen. Erregernachweis im Liquor mittels PCR möglich. Serologische Diagnose durch Nachweis spezifischer IgM-Antikörper.

Therapie. Symptomatisch. Bei schwerer Meningoenzephalitis Glukokortikoide.

Prognose. Auch bei ZNS-Manifestationen gut. Spätfolgen selten.

Lassa-Fieber

Erreger. Lassavirus mit RNA-Genom aus der Familie der Arenaviren. **Überträger:** Multizitzenratte (Mastomys natalensis).

Epidemiologie. Erstbeschreibung 1969 in Lassa/Nigeria. Endemisch und epidemisch in Westafrika (Nigeria, Ghana, Liberia, Sierra Leone), besonders unter Flüchtlingen, die auch Ratten verzehren. Gefahr der Einschleppung nach Europa durch Asylanten. Ansteckung von Mensch zu Mensch möglich.

Klinik. Hämorrhagisches Fieber.
Inkubationszeit: 5–16 Tage.

Symptome: Schleichender Beginn (typisch für Arenavirusinfektionen). Hohes Fieber mit tagelanger Kontinua, Gesichtsödem, Konjunktivitis, Myalgien, hämorrhagische Exantheme. Zwischen dem 3. und 7. Krankheitstag purulente Pharyngitis mit Ulzerationen und regionalen Lymphknotenschwellungen. Zugleich Proteinurie und Mikrohämaturie. Schleimhautulzerationen mit Blutungen in 15–30% der Fälle. Im Verlauf Schwerhörigkeit, die permanent bleiben kann. Mortalität 15–30%, Exitus meistens im Kreislaufschock, seltener an Pneumonie.

Diagnostik. Virusisolierung aus der Rachenspülflüssigkeit oder aus dem Blut im Hochsicherheitslabor.

Serologie: Diagnose durch positive Komplementbindungsreaktion. Leukozyten und Thrombozyten normal, Prothrombin herabgesetzt.

Therapie. Bettruhe auf Isolierstation. Ribavirin i.v. unterstützt die symptomatischen Maßnahmen und reduziert die Mortalität deutlich.

Südamerikanische hämorrhagische Fiebersyndrome

Erreger. Arenaviren (Tacaribe-Gruppe). **Überträger:** Infizierte Nagetiere. Ansteckung auch von Mensch zu Mensch.

Epidemiologie. Vorkommen in ländlichen Regionen von Argentinien, Bolivien, Venezuela und Brasilien. Die Hälfte der Infizierten erkrankt.

Klinik.
Inkubationszeit: 7–14 Tage.

Symptome: Schwere Formen des hämorrhagischen Fiebers mit schleichendem Beginn, ähnlich dem Lassafieber. Abweichend sind eine ZNS-Beteiligung mit Benommenheit, Verwirrtheit und Tremor sowie eine Thrombopenie und Leukopenie. Mortalität 15–30%.

Therapie. Rekonvaleszentenplasma und Ribavirin i.v. sowie Intensivpflege unter strengster Isolierung.

Hantafieber

Erreger. Verschiedene Hanta-Viren mit RNA-Genom aus der Familie der Bunyaviren. **Überträger:** Infizierte Mäuse oder Ratten.

Epidemiologie. Die einzelnen Virusarten und ihre Überträger sind wie folgt verbreitet: In Asien Hanta-Virus (Wühlmaus), in Europa Puumala-Virus (Rötelmaus), auf dem Balkan Dobrava-Virus (Gelbhalsmaus), weltweit Seoul-Virus (Wanderratte). Übertragunsmodus: Ansteckung meistens durch Aerosole von Nagetierharn, nicht von Mensch zu Mensch.

In Asien jährlich 100.000 schwere Fälle. Im Koreakrieg erkrankten über 3000 amerikanische und koreanische Soldaten.

Klinik.
Inkubationszeit: 9–35 Tage.
Hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom. Die **schwere Form (Hanta- und Dobrava-Virus)** durchläuft **4 Stadien:**

- **Febriles Stadium:** Plötzlich einsetzendes Fieber, relative Bradykardie, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerz, schwere Myalgien, Rash über Gesicht und Rücken, periorbitales Ödem, Rachenrötung, Petechien an Druckstellen, Konjunktiven und Achseln.
  Laborbefunde: Leukozytose, Thrombopenie, Zeichen einer leichten bis deutlichen disseminierten intravaskulären Gerinnung, Proteinurie. Dauer 3–4 Tage.
- **Hypotensives Stadium:** Durch Steigerung der Kapillarpermeabilität kommt es zur Hypovolämie mit Blutdruckabfall und reflektorischer Tachykardie, mitunter zum Kreislaufschock. Dauer 1–2 Tage.
- **Oligurisches Stadium:** Basiert auf Tubulusnekrose an der Rinden-Mark-Grenze infolge lokaler und systemischer Zirkulationsstörungen. Das spezifische Gewicht des Harns fällt auf 1010 bei starker Proteinurie. Die Blutungsneigung besteht weiter, jetzt vorwiegend urämisch bedingt. Dauer 3–10 Tage.
- **Polyurisches Stadium:** Remission des Nierenversagens. Das Konzentrationsvermögen der neu gebildeten Tubuluszellen ist noch herabgesetzt. Gefahr der Dehydratation und Elektrolytstörungen.

Die **Infektionen** mit dem **Puumala-Virus** verlaufen nach dem gleichen Muster, aber erheblich leichter. Blutungen haben nur 10% der Patienten, eine Oligurie nur 50%. Die Hypotonie führt nicht zum Schock. Die vorherrschenden Symptome sind Fieber, Leibschmerzen, Proteinurie und leichte Oligurie, gefolgt von Polyurie und Hyposthenurie in der Erholungsphase.

Diagnostik. Klinisches Bild und IgM-Nachweis. Virusisolierung schwierig. Die PCR kann im Blutgerinnsel Virus-RNA erfassen.

Therapie. In den schweren Fällen reduziert Ribavirin i.v. Morbidität und Mortalität. Vordringlich ist die Behandlung des Kreislaufschocks und des Nierenversagens mit den gängigen Methoden. Mortalität in unerkannten Fällen bis 15%, bei optimaler Behandlung unter 5%.

Pulmonales Hanta-Virus-Syndrom

Erreger. Verschiedenen Hantaviren mit RNA-Genom aus der Familie der Bunyaviren. **Überträger:** Verschiedene Rattenarten.

Epidemiologie. Vorkommen ländliche Regionen Nord- und Südamerikas. In den USA dominiert das Sin-Nombre-Virus (Waldratte), in Südamerika das Andes-Virus. Das Syndrom wurde erst 1993 beschrieben, ist aber nach retrospektiven serologischen Analysen von Blut- und Gewebsproben schon in früheren Jahrzehnten aufgetreten. Die meisten Infizierten erkranken. Keine Übertragung von Mensch zu Mensch.

Klinik.
Inkubationszeit: 7–28 Tage.

Prodromalstadium: Fieber, Abgeschlagenheit, Myalgien, Übelkeit, Erbrechen und Abdominalschmerzen, Symptome die oft nicht sofort zum Arzt führen. Dauer gewöhnlich 3–4 Tage.

Pulmonales Stadium: Zunächst Dyspnoe und Tachypnoe, Hypotonie und Tachykardie, leichte Hypoxie und Zeichen eines interstitiellen Lungenödems im Röntgenbild. Dann innerhalb von Stunden zunehmende respiratorische Insuffizienz bis zum Lungenödem, das nicht selten mit Pleuraergüssen kombiniert ist. Zugleich kann ein Kreislaufschock resultieren.

Diagnostik. Basiert auf dem klinischen Bild, dem Röntgenbefund, der Thrombopenie und einer Leukozytose mit Linksverschiebung und atypischen Lymphozyten. Serologische Bestätigung durch IgM-Nachweis und positive PCR in Blutgerinnseln.

Therapie. Rechtzeitige Sauerstoffinhalation, nötigenfalls Intubation und künstliche Beatmung, dazu Schockbekämpfung mit vorsichtiger Flüssigkeitsinfusion. Mortalität auch bei guter Behandlung 40%. Patienten, die 48 Stunden überleben, sind nach wenigen Tagen wieder gesund und bleiben ohne Spätfolgen.

10.1.18 Infektionen durch Filoviren

Marburg-Viruskrankheit

Erreger. Marburg-Virus mit RNA-Genom und einem Subtyp aus der Familie der Filoviren. Das Virus ist »pantropisch«, vermehrt sich also in fast allen Organen und verursacht dabei fokale Nekrosen und Blutungen. **Überträger:** Affen (grüne Meerkatzen). Das natürliche Virusreservoir ist unbekannt. Kontaktinfektion auch von Mensch zu Mensch durch Schmierinfektion.

Epidemiologie. Nach Marburg in die Behringwerke wurde das Virus 1967 durch importierte Affen aus Uganda eingeschleppt. Weitere Fälle traten in Johannisburg (1975) und Nairobi (1980) auf. Von den insgesamt infizierten 37 Personen starben 9.

Klinik. Schweres hämorrhagisches Fieber.
Inkubationszeit: 3–9 Tage.

Symptome: Beginn mit hohem Fieber, Kopfschmerz und Myalgien. Nach 1–3 Tagen wässerige Diarrhöen und Lethargie. Am 5.–7. Tag makulopapulöser Ausschlag (Gesicht, Nacken, Extremitäten), der später schuppt. Zusätzlich Enanthem im Rachen und regionale Lymphknotenschwellungen. Vom 5. Tag an hämorrhagische Manifestationen (gastrointestinale, renale, vaginale und konjunktivale Blutungen). Fieberabfall nach 1 Woche, Wiederanstieg zwischen 12. und 14. Tag. Dann Hepatosplenomegalie, Myokarditis, Orchitis und Pankreatitis. Mortalität 20%. Exitus meistens zwischen dem 8. und 16. Tag.

Diagnostik. Basiert auf Exposition und klinischem Bild, Virusisolierung und IgM-Nachweis in Hochsicherheitslabors.

Laborwerte: Leukopenie (bis $1000/mm^3$ mit Neutrophilie), Thrombopenie (bis $10.000/mm^3$). In tödlichen Fällen auch disseminierte intravaskuläre Gerinnung. Transaminasen erhöht, Blutsenkung gewöhnlich normal.

Therapie. Ausschließlich symptomatisch unter strengster Quarantäne. Alle Virustatika sind unwirksam.

Ebolavirus-Infektion

Erreger. Ebolavirus, ein RNA-Virus mit 3 Subtypen aus der Familie der Filoviren. Wie das Marburg-Virus »pantropisch«. **Überträger:** Das Virusreservoir ist unbekannt.

Epidemiologie. Erster Ausbruch 1976 in Zaire (am Flüsschen Ebola) mit ca. 500 Fällen und 400 Toten. Weitere Ausbrüche im Sudan (1979) und Zaire (1995). Sporadische Fälle in Zaire (1978) und Kenia (1980). In Reston (Virginia) erkrankten 1989 in Quarantäne gehaltene Affen aus Indonesien und von den Philippinen.

Ansteckung durch infizierte Menschen. Es besteht eine hohe Gefährdung von Pflegepersonal und Familienmitgliedern.

Klinik. Schweres hämorrhagisches Fieber. Inkubationszeit, Krankheitsbild und Verlauf wie die Marburg-Virus-Infektion. Mortalität in Afrika bis zu 80%.

Diagnostik. Durch klinisches Bild, Virusisolierung und IgM-Nachweis im Serum.

Therapie. Symptomatisch unter strengster Isolierung auf Hochsicherheitsstationen.

10.2 Bakterielle Infektionen

Bakterielle Infektionen

Chlamydien-Infektionen
- Psittakose (Ornithose)
- Infektionen mit Chlamydia pneumoniae
- Infektionen mit Chlamydia trachomatis

Rickettsiosen
- Fleckfiebergruppe
- Zeckenstichfiebergruppe
- Tsutsugamushi-Fieber
- Q-Fieber
- Ehrlichiosen

Mykoplasma-Infektionen
- Mykoplasmenpneumonie
- Infektionen des Urogenitaltraktes

Staphylokokkeninfektionen

Streptokokkeninfektionen
- Streptokokkenangina
- Scharlach
- Erysipel
- Toxisches Streptokokken-Schick-Syndrom

Diphtherie

Listeriose

Tetanus

Botulismus

Meningokokkeninfektionen

Gonorrhö

Bartonellosen
- Oroyalfieber und Verruga peruane
- Wolhynisches Fieber
- Katzen-Kratz-Krankheit
- Bazilläre Angiomatose

Legionellose

Pertussis (Keuchhusten)



Salmonellosen
- Typhus
- Paratyphus A, B und C
- Enteritische Salmonellosen

Shigellose (Bakterienruhr)
Escherichia-coli-Infektionen
- Säuglingsdiarrhö
- Reisediarrhö durch ETEC
- Hämorrhagische Colitis durch EIEC
- Hämorrhagische Colitis durch EHEC

Yersinien-Infektionen
- Yersinose
- Pest

Cholera
Campylobacter-Enteritis
Brucellosen
Tularämie
Leptospirose
Lyme-Borreliose
Rückfallfieber
Syphilis (Lues)

10.2.1 Chlamydien-Infektionen

Chlamydien sind obligat intrazelluläre Bakterien. Sie weisen Defekte im Energiestoffwechsel auf, die von den Wirtszellen ausgeglichen werden. Im Entwicklungszyklus sind zwei Formen zu unterscheiden. Infiziert werden die Körperzellen von den durch Phagozytose aufgenommenen Elementarkörpern. In den Phagosomen entstehen daraus die deutlich größeren retikulären Initialkörper, die sich durch Teilung vermehren, in Einschlusskörpern ansammeln und dann in Elementarkörper zurückverwandeln. Bei der Entleerung der Einschlusskörper nach außen oder Lyse der ganzen Zelle werden die Elementarkörper zum Befall neuer Zellen freigesetzt. **Humanpathogen** sind die Spezies **C. psittaci, C. pneumoniae und C. trachomatis.**

Psittakose (Ornithose)

Erreger. Chlamydia psittaci.

Epidemiologie. Weltweit stark verbreitete Enzootie der Vögel, die häufig asymptomatisch bleiben. Die meisten Infektionen gehen von Papageien und Wellensittichen aus. Zweitwichtigster Überträger ist in Deutschland die Taube.

Übertragungsmodus: Die Ansteckung erfolgt aerogen durch aufgewirbelten, mit Exkreten oder Sekreten kontaminierten Staub. Übertragungen von Mensch zu Mensch kommen nur selten vor.

Klinik. Pneumonie und systemische Manifestationen.
Inkubationszeit: 7–14 Tage.

Symptome: Beginn mit Schüttelfrost und Fieber bis 40,5 °C oder mit einem protrahierten Temperaturanstieg während der ersten 3–4 Tage bei relativer Bradykardie. Unbehandelt kann das Fieber 10 Tage und länger andauern. Initial intensiver Stirnkopfschmerz und Myalgien. Nach 5 Tagen **pulmonale Manifestationen:** Husten mit wenig Auswurf, Pleuraschmerz, Lungeninfiltrate im Röntgenbild bei geringem Auskulatationsbefund, auch Pleuraexsudate. Nicht selten **Nasenbluten, leichte Pharyngitis mit Halslymphknotenschwellung** und **Hepatosplenomegalie.** In einigen Fällen Leibschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Auch Myokarditiden kommen vor.

Diagnostik. Wichtigster Hinweis ist der berufliche oder private Kontakt mit Vögeln. Erregerisolierung im Sputum schwierig.

Serologie: Diagnose durch Titeranstieg komplementbindender Antikörper. Serologisch auszuschließen sind vor allem Q-Fieber und Mykoplasmenpneumonie.

Laborbefunde: Leukozyten normal oder deutlich vermindert. Blutsenkung anfangs oft normal. Transitorische Proteinurie. Trotz Lebervergrößerung meistens nur geringer Anstieg der Transaminasen, selten Ikterus.

Therapie. Promptes Ansprechen auf Doxycyclin (2-mal tgl. 100 mg) oder Makrolide (2-mal tgl. 250 mg Clarithromycin). Penicillin und Cephalosporine sind unwirksam.

Infektionen mit Chlamydia pneumoniae

Erreger. C. pneumoniae wurde erst 1985 als Erreger respiratorischer Infekte identifiziert. Die neue Chlamydienspezies ließ sich mittels DNA-Hybridisierung von C. psittaci und C. trachomatis abgrenzen. Sie ist schwieriger als die beiden anderen in der Kultur anzuzüchten, mit der Polymerasekettenreaktion jedoch eindeutig nachzuweisen. Für die Diagnostik wurde ein spezifischer Antikörpertest entwickelt.

Epidemiologie. Verbreitung weltweit mit hohem Durchseuchungsgrad in vielen Populationen (Seroprävalenz >40%). Viele Infektionen verlaufen stumm. Die Ansteckung erfolgt durch Tröpfcheninfektion, meistens schon im Kindesalter. Da Chlamydia pneumoniae keine stabile Immunität hinterlässt, erkranken auch Erwachsene.

Klinik. Häufigste Manifestationen sind überwiegend leichtverlaufende Infekte der Respirationsorgane: Influenzaähnliche Infekte, Sinusitiden, Pharyngitiden, Bronchitiden und atypische Pneumonien. Nur selten wurden Exantheme, Iritiden und Enzephalomyelitiden beobachtet.

Neuerdings wird ein Kausalzusammenhang zwischen C.-pneumoniae-Infektionen und der Arteriosklerose der koronaren und anderer Arterien diskutiert. Zum einen hat man bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit häufiger als bei Kontrollpersonen erhöhte Antikörpertiter gegen C. pneumoniae gefunden, zum an-

deren konnte der Erreger in zahlreichen arteriosklerotischen Läsionen immunzytochemisch und mittels PCR direkt nachgewiesen werden. Die Progredienz der koronaren Herzkrankheit ließ sich aber mit Azithromycin in mehreren Studien nicht aufhalten.

Diagnostik. Bei klinischem Verdacht Antikörperbestimmung mit dem Mikroimmunfluoreszenz-Test, der im Verlauf einen Titeranstieg zeigen sollte.

Therapie. Antibiotisch wirksam sind Doxycyclin und Makrolide (Clarithromycin, Azithromycin).

Infektionen mit Chlamydia trachomatis

Trachom: Chronische Konjunktivitis

Erreger. C. trachomatis, Serovar A, B, Ba oder C.

Epidemiologie. Weltweite Verbreiterung in den letzten Jahrzehnten, dank verbesserter Hygiene und Therapie stark rückläufig. Erblindungsursache noch in folgenden Endemiegebieten: Nordafrika, Subsahara, Mittlerer Osten, Nordindien, Ostasien.

Übertragung: Durch Schmierinfektion von Auge zu Auge, vor allem in dicht bevölkerten ländlichen Regionen mit schlechter Wasserversorgung.

10

Klinik. Die Krankheit verläuft in verschiedenen Stadien:
- Stadium der Konjunktivitis mit papillärer Hyperplasie im oberen Tarsus und Pannus trachomatosus
- Stadium der Follikelbildung mit subepithelialen lymphoiden Follikeln (Trachomkörner)
- Stadium der Vernarbung mit Schrumpfung der Bindehaut der Lider und Nekrose der akzessorischen Tränendrüsen
- Stadium der Abheilung mit Vernarbung des Tarsus, Entropium, Ptosis, Trichiasis und Austrocknung der Bindehaut.

Diagnostik. Typischer Lokalbefund, Erregernachweis durch PCR im Sekret.

Therapie. Lokal Tetracyclin- oder Erythromycinsalben, systemisch Azithromycin.

Paratrachom: Einschlusskörperchen-Konjunktivitis

Erreger. C. trachomatis, Serovare D–K.

Epidemiologie. Diese Chlamydientypen verursachen primär entzündliche Prozesse im Genitalbereich und können von dort auf die Augen übertragen werden.

Übertragung: Von der infizierten Mutter auf das Neugeborene (Silbernitrat schützt nicht), durch Autoinokulation auf die eigenen Augen, über verunreinigtes Wasser in Hallenbädern auf Gesunde (Schwimmbadkonjunktivitis).

Klinik. Oft einseitige Konjunktivitis mit Einschlusskörperchen in den Leukozyten des Abstrichs. Hahnenkammartige makrofollikuläre Schwellung des Tarsus mit starkem Fremdkörpergefühl und regionaler Lymphknotenschwellung. Selten Pannusbildung und Narben. Verlauf gutartig. Nach Chlamydienbefall im Genitalbereich fahnden.

Therapie. Tetracyclinsalben, Azithromycin.

Genitalinfektionen

Erreger. C. trachomatis, Serovare D–K.

Epidemiologie. Häufigste der sexuell übertragenen Krankheiten. In den USA 4 Millionen Fälle pro Jahr. Bei Männern ist C. trachomatis für 30–60% der Fälle von Nicht-Gonokokken-Urethritis verantwortlich. Bei beiden Geschlechtern verläuft die Mehrzahl der Infektionen mit C. trachomatis asymptomatisch, vor allem die Rezidive. Diese gehen anders als die Primärinfektionen nicht mit einer granulozytären, sondern mit einer mononukleären, zur Fibrosierung disponierenden Leukozytenreaktion einher. Die Infektion hinterlässt keine längerfristige Immunität.

Klinik.
Klinische Manifestationen bei Männern: Urethritis (Inkubationszeit 7–14 Tage), Epididymitis, Trigger für das Reiter-Syndrom in der Hälfte dieser Fälle, Proktitis bei Homosexuellen.

Klinische Manifestationen bei Frauen: Urethritis, Bartholinitis, Zervizitis, Endometritis, Adnexitis, Perihepatitis (Fitz-Hugh-Curtis-Syndrom), pelvine Peritonitis.

Diagnostik. Antigennachweis im Abstrich mittels Immunfluoreszenztest. DNA-Nachweis im Abstrich oder Urin mittels der Polymerasekettenreaktion (PCR). Antikörperbestimmung von begrenztem Nutzen, kann falsch negativ ausfallen.

Therapie. Doxycyclin (2-mal tgl. 100 mg) über 7–14 Tage. Azithromycin (3 Tage 500 mg als Einmaldosis).

Lymphogranuloma venerum (inguinale)

Erreger. C. trachomatis, Serovare L_1, L_2, L_3. Virulenter als die übrigen Typen von C. trachomatis.

Epidemiologie. Die weltweite Verbreitung ist stark zurückgegangen. Endemisches Vorkommen bis heute in Asien, Afrika, Südamerika und in der Karibik. Übertragung fast ausschließlich durch Geschlechtsverkehr. Erregerreservoir sind asymptomatische infizierte Personen.

Klinik.
Inkubationszeit: 3 Tage bis 3 Wochen.

Klinischer Verlauf:
- **Primäraffekt:** Schmerzlose Bläschen, Papeln oder nicht indurierte Ulzera, beim Mann am Penis, bei der Frau am Introitus

vaginae und an den Labien. Heilt innerhalb weniger Tage und bleibt oft unbemerkt oder unbeachtet.

- **Inguinalsyndrom:** Schmerzhafte, meist einseitige entzündliche Anschwellung der Leistenlymphknoten 2–6 Wochen nach der Exposition. Die Lymphknoten verbacken, verschmelzen mit der Haut und abszedieren mit Fisteln nach außen. Sekundärinfektionen verstärken die Entzündung. Späterscheinungen sind Lymphödem und Elephantiasis, bei Rektumbefall Strikturen.
- **Generalisationsstadium:** 2–3 Wochen nach Beginn der Lymphadenitis Fieber, Kopfschmerzen, Anorexie, Myalgien, Arthralgien, auch Meningismus.

Therapie. Doxycyclin, Azithromycin.

10.2.2 Rickettsiosen

Die Familie der Rickettsien umfasst 4 Gattungen: **Rickettsia, Coxiella, Orientia und Ehrlichia.** Es sind gramnegative, obligat intrazellulär wachsende Bakterien, die mit Ausnahme von Coxiella durch Arthropoden übertragen werden.

Fleckfiebergruppe

Epidemisches Fleckfieber

Erreger. R. prowazeki. **Überträger:** Kleiderlaus.

Epidemiologie. Vorkommen in Gebirgsregionen Afrikas, Südamerikas und Asiens unter unhygienischen Lebensbedingungen.

Ansteckungsmodus: Perkutane Schmierinfektion mit infiziertem Läusekot an aufgekratzten Hautstellen.

Klinik.
Inkubationszeit: 7 Tage.

Symptome. Akuter Beginn mit Fieber bis 40 °C, das 14 Tage bestehen bleibt, großer Hinfälligkeit und starkem Kopfschmerz. Am 5. Fiebertag generalisiertes Exanthem unter Freilassung von Gesicht, Handflächen und Fußsohlen. Effloreszenzen zuerst makulös, dann makulopapulös, petechial und konfluierend. Gleichzeitig zunehmende Somnolenz und Delirien, nicht selten Schwerhörigkeit und Sehstörungen bis zur Erblindung.

Viszerale Komplikationen: Ikterus, Pneumonien mit Begleitpleuritis und Empyem, Parotitis, Myokarditis, Niereninsuffizienz.

Letalität 20–40%. Exitus meistens in der 3. Krankheitswoche in komatösem Zustand. Autoptisch in allen Organen Fleckfieberknötchen, die um befallene Endothelzellen entstanden sind.

Diagnostik. Verlausung. Antikörpernachweis mit der Weil-Felix-Agglutination. Erregernachweis im Blut mittels PCR.

Therapie. Doxycyclin (200 mg/Tag als Einzeldosis). Vakzine aus inaktivierten Rickettsien ermöglicht aktive Immunisierung.

Morbus Brill-Zinsser

Erreger. R. prowazeki. Endogene Reinfektion mit diesem Erreger, der nach überstandener Infektion im lymphatischen Gewebe jahrzehntelang überleben kann.

Epidemiologie. Verbreitung in denselben Regionen wie das epidemische Fleckfieber. Ausbruch des Rezidivs durch Schwächung der Immunabwehr oder Veränderungen des Erregers.

Klinik. Abgeschwächte Form des Fleckfiebers mit unregelmäßigem Fieber, oft ohne Exanthem und mit niedriger Komplikationsrate. Dauer 7–12 Tage. Bei älteren Kranken kommen schwere Verläufe mit tödlichem Ausgang vor.

Therapie. Wie bei epidemischem Fleckfieber.

Endemisches (murines) Fleckfieber:

Erreger. R. typhi und R. felis. **Überträger:** Flöhe mit Ratten bzw. Katzen als Reservoir.

Epidemiologie. Vorkommen in Texas und Kalifornien und anderen subtropischen und tropischen Regionen. Keine Übertragung von Mensch zu Mensch.

Klinik.
Inkubationszeit: 8–16 Tage.

Symptome: Nach 1–3-tägigen Prodromi mit Kopf- und Gliederschmerzen plötzlicher Temperaturanstieg mit Schüttelfrost, Übelkeit und Erbrechen. Unbehandelt dauert das Fieber 12 Tage. Ein Exanthem tritt nur bei 50% der Patienten auf. Häufig sind interstitielle Pneumonien mit trockenem Husten. Seltener kommen Leibschmerzen, Benommenheit und Stupor vor. Im Frühstadium Anämie und Leukopenie, später Leukozytose und Thrombopenie. Verlauf milder als bei epidemischem Läuse-Fleckfieber. Letalität 1%.

Diagnostik. Serologisch durch Antikörperanstieg. Erregernachweis im Blut mittels PCR.

Therapie. Doxycyclin oder Chloramphenicol.

Zeckenstichfieber-Gruppe

Rocky Mountain Spotted Fever

Erreger. R. rickettsii. **Überträger:** Verschiedene **Zeckenarten** mit Nagetieren als Reservoir.

Epidemiologie. Erstbeschreibung der Rickettsien in Montana. Sporadisches Vorkommen in allen Staaten der USA, am häufigsten in Maryland, Virginia, Nord- und Südcarolina, Georgia und Tenessee.

Klinik.
Inkubationszeit: 2–10 Tage.

Symptome: Abrupter Beginn mit Fieber, Schüttelfrost, intensivem Kopfschmerz, Erbrechen, Myalgien und Druckschmerz in der Waden- und Bauchmuskulatur. Abwehrspannung kann ein akutes Abdomen vortäuschen. Am 4. Tag Exanthem mit roten Tüpfeln, die in Petechien übergehen und sich von den Händen und Füßen über den ganzen Körper und das Gesicht ausbreiten. Nicht selten führen Mikroinfarkte der Hautgefäße zu Gangrän an Finger- und Zehenspitzen. Interstitielle Pneumonie, in schweren Fällen Lungenödem durch pulmonale Gefäßläsionen. Milzschwellung bei 25% der Patienten. Nur leichtere Leberschäden mit Transaminasenanstieg. Häufig Lethargie, in schweren Fällen Stupor bis zum Koma mit fokalen ZNS-Läsionen. Thrombopenie mit Blutungen und Anämie, mitunter disseminierte intravaskuläre Gerinnung.

Diagnostik. Trias Zeckenstich, Fieber, Exanthem in einem Endemiegebiet. Antikörpernachweis mit indirekter Immunfluoreszenz oder dem Latex-Agglutinationstest.

Therapie. Doxycyclin (2-mal tgl. 100 mg). Letalität 5–10%, ohne Behandlung bis 50%.

Mittelmeer-Fleckfieber (Fièvre boutonneuse)

10

Erreger. R. conori. **Überträger:** Schildzecke mit wild lebenden Nagetieren als Reservoir.

Epidemiologie. Vorkommen in den Mittelmeerländern, am Schwarzen und Kaspischen Meer, in Afrika und Indien.

Klinik. Trias Fieber, Exanthem und Kruste an der Zeckenbissstelle. Verlauf gutartig. Schwere Fälle mit hoher Letalität bei Patienten mit Diabetes mellitus, Alkoholismus und Herzinsuffizienz.

Therapie. Doxycyclin.

Weitere Zeckenstichfieber

Gutartige Formen mit der Trias: Zeckenbiss (Kruste an der Bissstelle), Fieber, Exanthem:

- **Nordasiatisches Zeckenstichfieber:** R. sibirica, übertragen durch Schildzecken mit Nagetieren als Reservoir.
  Vorkommen: Sibirien, Zentralasien, Mongolei.
- **Afrikanisches Zeckenstichfieber:** R. africae, übertragen von Zecken mit Nagetieren als Überträger.
  Vorkommen: Zentral-, Ost- und Südafrika.
- **Japanisches Zeckenstichfieber:** R. japonica, übertragen von Zecken mit Nagetieren als Reservoir.
  Vorkommen: Japan.
- **Australisches Zeckenstichfieber:** R. australis, übertragen von Zecken mit Beuteltieren und Nagern als Reservoir.
  Vorkommen: Queensland.

Rickettsien-Pocken

Erreger. R. akari. **Überträger:** Milben mit transovarieller Infektion und Mäusen als Reservoir.

Epidemiologie. Erstbeschreibung in New York 1946. Vorkommen im Nordosten der USA, in Korea, Südeuropa und der Ukraine.

Klinik. Primärläsion an der Stichstelle in Form einer Papel, die über eine Blase in eine 1–2,5 cm breite schmerzlose schwarze Kruste mit rotem Saum übergeht. Dazu Anschwellung der regionalen Lymphknoten. Nach 10 Tagen Fieber, Kopfschmerz, Myalgien gefolgt von einem makulären Exanthem, das in Papeln, Bläschen und Krusten übergeht (ähnelt Windpocken).

Diagnostik. Erfolgt serologisch.

Therapie. Doxycylin oder Ciprofloxacin.

Tsutsugamushi-Fieber

Erreger. Orientia tsutsugamushi. **Überträger:** Transovariell infizierte Milbenlarven, die nach dem Schlüpfen den Erreger in die Haut inokulieren. Natürliche Wirte sind Nagetiere.

Epidemiologie. Endemisches Vorkommen im Osten und Süden Asiens, in Nordaustralien, den westpazifischen Inseln, in Indien Sri Lanka und Bangladesch, auch in Japan, Korea, im fernöstlichen Russland und in China.

Klinik.
Inkubationszeit: 8–11 Tage.

Symptome: Die Primärläsion wandelt sich in eine verschorfende Blase um. Plötzlicher Fieberanstieg, Kopfschmerzen, Konjunktivitis, generalisierte Lymphknotenschwellungen und Hypotonie. Nach 4–6 Tagen makulopapulöses Exanthem. Die Mehrzahl der Fälle verläuft milde.

Komplikationen: Schwere Komplikationen sind Enzephalitis und interstitielle Pneumonien. Letalität bis zu 7%.

Diagnostik. Erregernachweis im Blut mittels PCR. Serodiagnose durch Antikörperbestimmung.

Therapie. Doxycyclin, bei Kindern Azithromycin.

Q-Fieber

Erreger. Coxiella burnetii. Bildet resistente Sporen, die in der Erde wochenlang infektiös bleiben. Wenige Exemplare des Erregers führen bereits zur Krankheit. **Überträger:** Primäre Reservoire sind Rinder, Schafe, Ziegen, Katzen, Hunde, Nagetiere, Vögel (Tauben, Wanderschwalben) und andere Tiere, die gewöhnlich asymptomatisch erkranken und den Erreger mit Fäzes, Urin, Amnionflüssigkeit und Milch ausscheiden. Unter Tieren wird die Infektion auch durch Zecken übertragen.

Ansteckungsmodus beim Menschen: Meistens Inhalation kontaminierten Staubes, mitunter Konsum unpasteurisierter Milch. Übertragungen von Mensch zu Mensch sind sehr selten.

Epidemiologie. Verbreitung weltweit. Gefährdet sind Arbeiter in Schlachthöfen und Abdeckereien, Veterinäre, Hirten, Landarbeiter und Personen, die in engen Kontakt mit infizierten Tieren geraten.

Klinik. Das Q-Fieber manifestiert sich in 2 Formen, am häufigsten als akute Infektionskrankheit, bei einigen Patienten mit vorgeschädigten Herzen auch als subakute bakterielle Endokarditis.

Inkubationszeit: Für akutes Q-Fieber 9–23 Tage.

Symptome des akuten Q-Fiebers: Plötzlicher Beginn mit heftigsten retroorbitalen und diffusen Kopfschmerzen, großer Abgeschlagenheit und Fieber zwischen 38 und 40 °C, das auch fehlen oder unbemerkt bleiben kann. Es dauert gewöhnlich 4–7 Tage. Einige Tage nach Krankheitsbeginn trockener Husten und Schnupfen, im Röntgenbild nicht selten interstitielle Pneumonie. Im manchen Fällen treten zugleich Zeichen einer parainfektiösen Meningoenzephalitis auf: Verwirrtheit, Aphasie, Diplopie, zerebellare Ataxie, Sprachstörungen und lymphozytäre Pleozytose. Erbrechen und Durchfall kommen vor, Exantheme nur bei wenigen. Auf eine initiale Thrombopenie folgt häufig eine Thrombozytose, die zu tiefen Beinvenenthrombosen disponiert. **Seltene Komplikationen:** Granulomatöse Hepatitis, Orchitis, Epididymitis, Pankreatitis und Nephritis. Spontanheilung meistens in 2–3 Wochen, unter antibiotischer Behandlung schneller. Letalität unter 1%.

Symptome des chronischen Q-Fiebers mit Endokarditis: Nach langer Inkubationszeit schleichender Beginn mit Gewichtsverlust, inadäquater Erschöpfbarkeit und subfebrilen Temperaturen. Im Verlauf Leber- und Milzschwellung, hohe Blutsenkung, Anämie. Meistens bestehen Vorschäden an den Herzklappen oder ein Zustand nach Klappenersatz. Chronische Niereninsuffizienz und Immunsuppression erhöhen das Risiko.

Diagnostik. Kultureller Erregernachweis aus dem Blut nur in Speziallabors möglich. Im Gewebe ist Erreger-DNA mit der PCR zu erfassen. Das für die serologische Diagnostik maßgebende Antigen, ein Lipopolysaccharid, zeigt nach mehreren Gewebepassagen einen Wandel vom natürlichen Antigen der Phase I zum Antigen der Phase II, der durch Abspaltung von Kohlenhydratkomponenten zustande kommt. Beim akuten Q-Fieber steigen nach 1–2 Wochen die Antikörper gegen das Phase-II-Antigen, bei Q-Fieber-Endokarditis sind selektiv die Antikörper gegen das Phase-I-Antigen erhöht. Die Blutkultur bleibt negativ.

Therapie. Doxycyclin (2-mal tgl. 100 mg) für 14 Tage. Bei Endokarditis zusätzlich Trimethoprim/Sulfamethoxazol, beides über Monate. Unter rein medikamentöser Behandlung heilt die Endokarditis meistens nicht ab.

Ehrlichiosen

Ehrlichiae, eine Rickettsienart, sind in der Veterinärmedizin als Erreger verschiedener Zoonosen seit 1910 bekannt. Die erste humane Ehrlichiose wurde 1953 in Japan beschrieben, der Erreger Ehrlichia sennetsu benannt. Er ist wahrscheinlich mit der E. chaffeensis identisch. In den neunziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts kamen in den USA die beiden nachstehenden humanen Formen der Ehrlichiose zur Beobachtung. Die Zahl der Mitteilungen steigt an.

Humane monozytäre Ehrlichiose

Erstbeschreibung 1987.

Erreger. Ehrlichia chaffeensis, benannt nach Fort Chaffee (Arkansas), wo der erste Fall, ein Soldat, beobachtet wurde. Zielzellen des Erregers sind hauptsächlich Makrophagen und Monozyten. **Überträger:** Texas-Zecke (Amblyomma americanum) mit Säugetieren als Reservoir.

Epidemiologie. Vorkommen in 30 Staaten der USA, hauptsächlich im mittleren Süden, Südosten und in der mittleren Atlantikregion, auch in Europa und Afrika. Zu einer Endemie kam es 1993 in einer Golf-orientierten Freizeitanlage in Tennessee.

Klinik. Nur ein Drittel der Infizierten erkrankt manifest. **Inkubationszeit:** Im Durchschnitt 9 Tage.

Symptome: Fieber, Kopfschmerz, Myalgien, Erbrechen, bei 36% der Patienten Exanthem, bei 25% Pharyngitis, Lymphadenopathie, Diarrhöen und Leibschmerz. **Seltene Komplikationen:** Zerebrale Symptome und Krampfanfälle, Pneumonie mit respiratorischer Insuffizienz, Niereninsuffizienz. Leukopenie, Lymphopenie und Thrombopenie. Im Knochenmark Granulome. Makrophagen mit Morula-förmigen Erregerkolonien in zahlreichen Organen, selten im Blut.

Diagnostik. Nachweis von Erreger-DNA im Blut mittels PCR. Beweisender Antikörperanstieg erst in der Rekonvaleszenz zu erfassen.

Therapie. Schon bei Verdacht Doxycyclin (2-mal tgl. 100 mg) für 7 Tage. Letalität 2–3%, betrifft vorwiegend alte und vorgeschädigte Patienten.

Humane granulozytäre Ehrlichiose

Erstbeschreibung 1994.

Erreger. Ehrlichia-equi-ähnlicher Organismus. Mit E. equi immunologisch kreuzreagierend, da zwischen beiden nur eine geringe genetische Differenz besteht. Zeigt eine selektiven Tropismus zu den granulozytären hämatopoetischen Zellen. **Überträ-**

ger: Zecken (Ixodes scapularis, Ixodes ricinus). Simultane Übertragungen des Erregers mit Borellia burgdorferi kommen vor. Reservoir sind Rotwild und andere Säugetiere.

Epidemiologie. Bis 1995 wurde über 150 Fälle berichtet. Hauptverbreitungsgebiet sind der mittlere Westen und der Nordosten der USA.

Klinik.
Inkubationszeit: 8 Tage.

Symptome: Relativ schweres Krankheitsbild mit Fieber, Schüttelfrost, Hinfälligkeit. In einem Drittel der Fälle Husten, Übelkeit und Erbrechen. Selten Hautausschlag und Krämpfe. Letalität 5%, nicht selten durch opportunistische Pilzpneumonien.

Diagnostik. Zeckenstich im Endemiegebiet, Nachweis von Erreger-DNA im Blut mittels PCR. Antikörperanstieg erlaubt die Diagnose erst retrospektiv.

Laborbefunde: Leukopenie mit Erregerkolonien in den Granulozyten des Blutausstrichs, Thrombopenie und Anämie.

Therapie. Doxycylin (2-mal tgl. 100 mg) bewirkt schon nach 24–48 Stunden Entfieberung. Unbehandelt kann sich das Fieber 3–11 Wochen hinziehen. Die Hälfte der Fälle bedarf stationärer Behandlung.

10

10.2.3 Mykoplasmen-Infektionen

Mykoplasmen, die kleinsten auf zellfreien Medien wachsenden Bakterien, besitzen keine Zellwand. Sie sind deshalb gegen β-Lactam-Antibiotika resistent. Von den 14 beim Menschen vorkommenden Spezies sind viele Saprophyten und nur M. pneumoniae, M. hominis und Ureaplasma urealyticum pathogen.

Mykoplasmenpneumonie

Erreger. M. pneumoniae. Kann B-Lymphozyten und in geringerem Maße auch T-Lymphozyten unspezifisch stimulieren und dadurch die Bildung von Autoantikörpern (gegen Gehirn, Herz, Muskeln und Erythrozyten) induzieren.

Epidemiologie. Endemisches Vorkommen weltweit mit einem Anteil von 10–20% an allen Pneumonien.

Übertragung: Durch Tröpfcheninfektion von Mensch zu Mensch bei engem Kontakt in Familien, Schulen, Heimen, Lagern und Kasernen. Höchste Inzidenz bei Kindern zwischen 3 und 15 Jahren.

Klinik.
Inkubationszeit: 1–3 Wochen.

Symptome: Beginn mit Fieber, Husten, Schnupfen, Halsweh Kopfschmerzen, nicht selten auch Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Auf die Lungenbeteiligung weisen Dyspnoe und Zyanose hin. Der pulmonale Auskultationsbefund ist jedoch relativ gering ausgeprägt. Das Röntgenbild zeigt retikulonoduläre oder interstitielle Infiltrate meistens in den Unterfeldern und oft nur einseitig. Häufiger als pneumonische Manifestationen verursacht M. pneumoniae lediglich Tracheobronchitiden, die sich über Wochen hinziehen können.

Extrapulmonale Komplikationen:
- Meningoenzephalitis, aseptische Meningitis, aufsteigende Paralyse und Querschnittsmyelitis
- Myoperikarditis mit EKG-Veränderungen
- Arthritiden
- mukokutane Läsionen (makulopapulöse Exantheme, Konjunktivitis, ulzeröse Stomatitis)
- Hämolyse mit positivem Coombs-Test, Kälteagglutinine.

Diagnostik. Klinisch nicht von Pneumonien anderer Ursache zu unterscheiden. Kälteagglutinine oft erhöht (>1:32). Leukozytose und BKS-Beschleunigung bei 30% der Patienten. Nachweis von IgM-Antikörpern. Direkter Nachweis von M. pneumoniae mit spezifischen DNA-Sonden.

Therapie. Doxycyclin oder Azithromycin.

Infektionen des Urogenitaltraktes

Erreger. M. hominis und Ureaplasma urealyticum.

Epidemiologie. Beide fakultativ pathogenen Erreger kommen häufig auch bei gesunden Männern und Frauen als Bestandteil der Schleimhautflora im unteren Genitaltrakt vor. Ihre ätiologische Rolle kann deshalb umstritten sein. Die Übertragung erfolgt hauptsächlich beim Geschlechtsverkehr.

Klinik.
Manifestationen bei Männern: Nichtgonokokkenurethritis, Prostatitis und Harnsteine durch U. urealyticum (Magnesium-Ammonium-Phosphatsteine durch Freisetzung von Ammoniak). Pyelonephritis durch M. hominis.

Manifestationen bei Frauen: Bartholinitis, Salpingitis, Zervizitis, tubuloovarielle Abszesse, Pelveoperitonitis und Puerperalinfekte durch M. hominis. Salpingitis vielleicht auch durch U. urealyticum. Perinatale Infektionen bei Frühgeburten.

Extragenitale Infektionen: Wundinfektionen nach Eingriffen am Genitaltrakt bei Patienten mit Immunschwäche. Peritonitis nach Nierentransplantation. Sternumabszesse nach Herztransplantation. Arthritis bei Agammaglobulinämie. Prothesenendokarditis.

Diagnostik. Erregeranzüchtung auf Spezialmedien. Keine serologischen Tests.

Therapie. M. hominis ist gegen Makrolide resistent; spricht auf Doxycyclin und Clindamycin an. U. urealyticum ist gegen Makrolide (Azithromycin) und Doxycyclin empfindlich.

10.2.4 Staphylokokkeninfektionen

Erreger

Staphylokokken sind ubiquitäre, grampositive, aerobe und fakultativ anaerobe Bakterien aus der Familie der Micrococcaceae. Sie sind beim Menschen in der normalen Bakterienflora der Haut und Schleimhäute präsent und werden erst pathogen, wenn sie oder die von ihnen gebildeten Toxine diese Barrieren überwinden. Den höchsten Virulenzgrad besitzen die koagulasepositiven Staphylokokken, deren wichtigster Vertreter der **Staphylococcus aureus** ist. Zu den weniger virulenten koagulasenegativen Spezies gehören **S. epidermidis** und **S. saprophyticus.**

Staphylococcus aureus

Keimträger sind 30–50% der Erwachsenen, teils intermittierend, teils permanent. Hauptstandort ist der vordere Nasenabschnitt, gefolgt von Axillae, Vagina und Perineum. Von dort kann eine Besiedlung der Haut erfolgen, vor allem bei Epitheldefekten (chirurgische Patienten), häufigen Stichverletzungen (Diabetiker, Drogenkonsumenten, Hämodialysepatienten), Defekten der Leukozytenfunktion und AIDS. An seiner Oberfläche exprimiert S. aureus diverse Proteine, die als Adhäsine seine Haftung an Haut, Schleimhäuten und Komponenten der extrazellulären Matrix vermitteln. Eine Palette von Enzymen (Hyaluronidase, Proteasen, Lipasen) erleichtert dem Erreger das Vordringen im Gewebe, in das er durch Haut- und Schleimhautdefekte gelangt. Das sezernierte α-Toxin greift Zellmembranen an und durchsetzt sie mit ionenleitenden Poren, die zum Zelluntergang führen. Porenbildend wirken auch die aus 2 Komponenten bestehenden synergohymenotropen Toxine. Gravierende Fernwirkungen erzielt der S. aureus mit 3 Sekretionsprodukten, den Enterotoxinen, die in 8 serologisch unterscheidbaren Varianten (A, B, C1–3, D, E, H) vorkommen, dem Toxischer-Schock-Syndrom-Toxin-1 (TSST-1) und den epidermolytisch wirkenden exfoliativen Toxinen (ETs). Der hochgradige toxische Effekt der Enterotoxine und des TSST-1 beruht hauptsächlich darauf, dass sie Superantigene sind und als solche eine massive unregulierte Immunreaktion auslösen. Superantigene verbinden sich unverarbeitet mit den MHC-II-Molekülen antigenpräsentierender Zellen und danach wenig spezifisch mit den Antigenrezeptoren von bis zu 20% aller T-Helferzellen. Auf diese Weise induzieren sie die systemische Ausschüttung großer Mengen schockauslösender Zytokine (▶ Kap. 8.2). Die Expression der für die Kolonisation wichtigen Oberflächenproteine erfolgt überwiegend in der exponentiellen Vermehrungsphase des S. aureus. Sie wird nach Erreichen einer bestimmten Bakteriendichte durch das Bakteriengen Agr über ein Peptid supprimiert, das gleichzeitig die Expression der zu Sekretion bestimmten Exoproteine induziert. Diese sequenzielle Genaktivierung bewirkt, dass die Toxinproduktion erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Infektion einsetzt.

Zur Pathogenität des S. aureus tragen einige Eigenschaften bei, die ihn gegen die Abwehrmechanismen des infizierten Organismus und gegen Antibiotika schützen. Die meisten S.-aureus-Stämme haben eine Polysaccharidkapsel, die eine komplementvermittelte Attacke der neutrophilen Granulozyten verhindert, weil sie das Komplement von der Zellwand fern hält, deren Peptidoglykane aber eine Komplementaktivierung auf dem alternativen Weg bewirken. Das Zellwandprotein A verbindet sich mit der Fc-Komponente von Immunglobulinen und wirkt damit der antikörperinduzierten Opsonisierung durch Leukozyten und Makrophagen entgegen. Das Enzym Koagulase, ein Prothrombinaktivator, und der direkt auf Fibrinogen einwirkende Clumping-Faktor an der Bakterienoberfläche erzeugen ein Fibringerinnsel, das gegen Zellen des Immunsystems und gegen Antibiotika abschirmt. Aus der Blutbahn können die Staphylokokken in Endothelzellen eindringen und sich darin ungestört vermehren. Außerdem können sie mit dem Enzym Leucocidin neutrophile Granulozyten, Monozyten und Makrophagen abtöten, ein Effekt, der zur Eiterbildung beiträgt. Von Plasmiden wird das genetische Material zur Produktion der Penicillin-spaltenden Laktamase eingeschleust, durch homologe Rekombination das Gen für Penicillin-bindende Proteine (PBP), mit geringer oder fehlender Penicillinaffinität. Durch beide Veränderungen entsteht Penicillinresistenz.

Staphylococcus epidermidis

Hauptvertreter der koagulasenegativen Staphylokokken. Besiedelt die normale Haut und hat ein wesentlich geringeres pathogenetisches Potenzial als der S. aureus. Besitzt eine besondere Affinität zu Fremdmaterialien (Katheter aller Art, Herzklappen- und Gefäßprothesen, Schrittmachergehäusen, Gelenkprothesen, Metallplatten und Schrauben), auf denen er an Matrixproteinen (Fibrinogen, Fibronektin) haftend kolonisiert und gegen Antibiotika und das Immunsystem weitgehend geschützt ist. Diese Biofilme stellen Herde dar, aus denen die Staphylokokken ins Blut geschwemmt werden und diskrete sepsisartige Krankheitsbilder verursachen.

Staphylococcus saprophyticus

Gehört zur normalen Hautflora, ist koagulasenegativ und ein harnstoffspaltender Erreger, der nicht selten Harnwegsinfekte verursacht.

Epidemiologie

Die meisten Staphyllokokkeninfektion gehen von Erregern aus, die der Patient auf seiner Haut trägt. Ansteckungen kommen vor allem in Krankenhäusern vor, wo der S. aureus der häufigste Hospitalismuskeim ist. Die Übertragung erfolgt gewöhnlich durch kontaminierte Hände von Pflegepersonen. Die häufigsten nosokomialen Infektionen mit S. aureus sind Pneumonien und Wundinfektionen, gefolgt von Blutstrominfektionen über Ver-

weilsysteme. An den letztgenannten hat der S. epidermidis noch einen höheren Anteil. Im Krankenhaus besteht insbesondere die große Gefahr der Verbreitung Penicillin-resistenter Stämme.

Krankheitsbilder

Bei einigen der durch S. aureus verursachten Krankheiten stehen **akute systemische Toxinwirkungen** im Vordergrund, bei den anderen zur Abszedierung neigenden **lokale Organ-** und **Gewebeläsionen** durch die Erregerinvasion. Die Infektionen mit den koagulasenegativen Staphylokokken haben rein invasiven Charakter.

Nahrungsmittelintoxikation durch S. aureus

Häufig vorkommender akuter **Brechdurchfall** mit Leibkrämpfen, durch präformiertes Enterotoxin A, B, C, D oder E, das von S. aureus in kontaminierten Lebensmitteln gebildet wird. Die Inkubationszeit beträgt 2–6 Stunden. Fieber und neurologische Ausfallserscheinungen fehlen. In schweren Fällen kommt es zur Hypovolämie mit Blutdruckabfall. Alle Symptome bilden sich innerhalb von 24 Stunden zurück. Vergiftungsquelle sind meistens ungenügend gekühlte Speisen mit viel Eiweiß, Zucker oder Salz (Schinken, kremgefüllte Kuchen, Kartoffel- und Nudelsalat). Die Enterotoxine sind hitzestabil. Durch Kochen werden nur die Staphylokokken abgetötet.

10

Diagnostik. Durch Toxinnachweis (nicht durch Bakterienkultur) im Erbrochenen, im Stuhl und in den kontaminierten Lebensmitteln.

Therapie. Symptomatisch. Antibiotika sind nicht indiziert, da über den Stuhl keine sekundäre Übertragung erfolgt.

Toxisches Schock-Syndrom (TSS)

Seltenes, lebensbedrohliches Krankheitsbild, verursacht durch verschiedene toxische Exoproteine des S. aureus, vor allem TSST-1 und Enterotoxin B (► oben). Das Gen für TSST-1 wird in 20% der S. aureus-Isolate gefunden.

Vorkommen. Erstbeschreibung 1978, danach zahlreiche Beobachtungen bei Frauen, die während der Menstruation Tampons benutzten. Die Häufigkeit des TSS bei menstruierenden Frauen beträgt 1:100.000. Annähernd 50% der Fälle betreffen alle Bevölkerungskreise und Frauen unabhängig von der Menstruation. Das TSS kann im Wochenbett, bei septischen Aborten und gynäkologischen Eingriffen außerhalb einer Schwangerschaft auftreten, aber auch von Hautverbrennungen, Insektenstichen, Windpockeneffloreszenzen und banalen Verletzungen und chirurgischen Wunden ausgehen. Voraussetzung für das Erkranken ist die Besiedlung oder Infektion mit toxigenen S.-aureus-Stämmen und das Fehlen protektiver Antikörper gegen das Toxin. Am häufigsten ist TSST-1 beteiligt, das von etwa 1% der Stämme gebildet wird. Auch von unbedeutenden Wundflächen werden die Toxine resorbiert. Zu Bakteriämien kommt es beim TSS in der Regel nicht.

Klinik. Abrupter Beginn mit Fieber (>38,9 °C), Blutdruckabfall (<90 mmHg), Tachykardie und einem skarlatiformen, später in Schuppung übergehendem Exanthem, kombiniert mit einer Hyperämie der Schleimhäute (Konjunktiven, Mund, Rachen, Vagina). Initial oft Erbrechen und Durchfall. Weiterhin schwere Myalgien mit CK-Anstieg, manchmal toxische Enzephalopathie. Im Verlauf Anstieg des Kreatinins und der Transaminasen im Serum auf mindestens das Doppelte, Thrombozytenabfall unter $100 \times 10^3/mm^3$. Nach den Frühsymptomen, die sich in einigen Tagen zurückbilden, droht ein protrahierter Schock mit Multiorganversagen.

Diagnostik. Aus dem klinischen Bild, am leichtesten beim Zusammentreffen mit der Menstruation. Erregernachweis in Wundabstrichen, immunologische Toxinbestimmung.

Therapie. Schockbehandlung mit Infusionen und Katecholaminen, nötigenfalls mechanische Beatmung und Hämodialyse. Entfernung des Tampons, Drainage von Abszessen, Wundrevision. Eradikation des S. aureus mit penicillinasefestem Penicillin. Empfohlen wird auch Clindamycin, weil es die Proteinsynthese der Erreger hemmt.

Dermatitis exfoliativa (Staphylococcal scalded skin syndrome: SSS-Syndrom)

Verursacht wird die Hautkrankheit durch S.-aureus-Stämme, die exfoliative Toxine (A oder B) produzieren. Die ETs spalten die mittleren Lagen der Epidermis, so dass sich die obere Lage ablöst. Die Haut sieht dann wie nach einer oberflächlichen Verbrennung aus. Betroffen sind überwiegend Neugeborene und Kinder unter 5 Jahren. Der Infektionsherd kann eine Nabelentzündung, eine Rhinitis, eine Konjunktivitis oder ein Furunkel sein. Erwachsene erkranken nur bei Abwehrschwäche durch ein Grundleiden (Immunsuppression, chronische Niereninsuffizienz).

Klinik. Akuter Beginn mit einem periorbitalen und perioralen Erythem, ähnlich einem Sonnenbrand, das sich über Stamm und Extremitäten ausbreitet. Innerhalb von Stunden oder Tagen wird die Haut runzelig und löst sich bei geringster mechanischer Belastung in großen Fetzen ab. Der rötliche, glitzernde Untergrund sezerniert Flüssigkeit, weist aber keine Staphylokokken auf.

Komplikationen: Hypovolämie durch Flüssigkeitsverluste und Sekundärinfektionen mit Sepsis. Letztere kann zu Todesfällen führen.

Therapie. Hautpflege, Flüssigkeitsersatz, penicillinasefestes Penicillin.

Invasive S.-aureus-Infektionen

Hautinfektionen: Impetigo contagiosa der Kinder, Otitis externa, Follikulitis, Perifollikulitis, Furunkel, Karbunkel.

Wundinfektionen: Nach Verletzungen oder chirurgischen Eingriffen.

Infektionen des Respirationstraktes: Chronische Sinusitis nach Antibiotikatherapie, die alle übrigen Erreger ausschaltet. Pneumonie als absteigende Infektion bei Vorschädigung der Atemwege durch Influenza oder tracheale Intubation. Hämatogene Pneumonie nach Erregereinschleppung durch Venenkatheter, unsaubere Injektionen Drogenabhängiger und rechtsseitige Endokarditis. Staphylokokkenpneumonien führen oft zu Einschmelzungen und Empyemen.

Endokarditis: S. aureus ist die häufigste Ursache der akuten bakteriellen Endokarditis. **Vorkommen:** Intravenös injizierende Drogenabhängige, Patienten mit prosthetischen oder vorgeschädigten Herzklappen, hospitalisierte ältere Patienten. **Infektionsmodus:** Von Infektionsherden ausgehende Bakteriämie, Inokulation bei der Herzoperation, venöse Verweilkatheter. Begünstigend wirkt die Tendenz des S. aureus zur Haftung an geschädigtem Gewebe und an Kunststoffmaterial. Durch Befall von atheromatösen Plaques können Aneurysmen entstehen. **Symptome:** Abrupter Beginn mit hohem Fieber, Herzgeräusch, Klappenvegetationen im Echokardiogramm, subkonjunktivale Hämorrhagien, subunguale Petechien, Embolien, positive Blutkulturen. **Therapie:** Antibiotika, frühzeitiger Klappenersatz. Letalität 20–60% (► Kap. 1.11.2).

Sepsis: Symptomatische Bakteriämie mit hohem Fieber, ausgehend von einem Primärherd der geringfügig sein kann oder von artefizieller Einbringung des Erregers in die Blutbahn, z.B. durch Katheter oder Verletzungen. Komplikationen sind Endokarditis (auch an intakten Herzklappen) und sekundäre Abszesse in verschiedenen Organen (Gehirn, Nieren, Lunge). Diagnose durch Blutkultur.

Bakteriämie: Auch die asymptomatische hämatogene Streuung kann zu metastatischen Infektionen führen, vor allem zur akuten Osteomyelitis der Kinder und zur eitrigen Arthritis.

Infektionen durch S. epidermidis

Akute Endokarditis: Bei rheumatisch geschädigten, degenerativ veränderten oder fehlgebildeten Klappen und Klappenprothesen. Seltener als die bakterielle Endokarditis durch Streptokoccus viridans, klinisch aber ähnlich verlaufend. Keimabsiedlung auf dem Blutweg über infizierte Katheter oder durch Inokulation bei der Operation (► Kap. 1.11.2).

Harnwegsinfektionen: Über einen kontaminierten Verweilkatheter nach Prostataresektion oder bei Blasenatonie.

Infektion von Gelenkprothesen: Mit längerem zeitlichen Abstand von der Operation, bei der die Inokulation erfolgte. Infektionen auch bei Bakteriämien, die von gelenkfernen Herden ausgehen, weil die Erreger zu Fremdkörpern eine starke Affinität besitzen.

Peritonitis bei Peritonealdialyse: Inokulation durch den Dialysekatheter.

Infektionen durch S. saprophyticus

Der koagulasenegative Streptokokkus ist nach E. coli der zweithäufigste Erreger von Harnwegsinfektionen bei jungen Frauen. Meistens handelt es sich um Zystitiden. Es kommen auch Pyelitiden mit infizierten Kelchsteinen vor.

Therapie bei Staphylokokkeninfektionen

Zur **Herdsanierung** sind Abszesse zu eröffnen, nekrotische Gewebe abzutragen und infizierte Verweilsysteme aller Art zu entfernen.

Die **Eradikation** der Erreger durch nachfolgend aufgeführte **Antibiotika** gelingt sonst nur in wenigen Fällen.

Antibiotika gegen S. aureus: Die meisten Stämme sind gegen das hochwirksame Penicillin G durch eine β-Laktamase (Penicillinase) resistent geworden. Mittel der Wahl sind deshalb die penicillinaseresistenten semisynthetischen Penicilline: Methicillin (i.v.), Oxacillin (i.v. oder p.o.), Cloxacillin (i.v. oder p.o.) Dicloxacillin (i.v. oder p.o.), Flucloxacillin (i.v. oder p.o.) und Nafcillin (i.v.). Bei Penicillinallergie alternativ: Clindamycin (p.o.), Erythromycin (p.o.) oder Co-trimoxazol + Rifampin (p.o.). Inzwischen wurden bereits 10–40% der S.-aureus-Stämme auch gegen Methicillin und die anderen semisynthetischen Penicilline resistent, überwiegend durch die Bildung von modifizierten penicillinbindenden Proteinen mit geringer oder fehlender Affinität zum Penicillin, das ohne Koppelung an diese Proteine antibiotisch unwirksam bleibt. Die Methicillin-resistenten Stämme von S. aureus sprechen bisher noch auf Vancomycin (i.v.) und auf die Kombination Ciprofloxacin + Rifampin (p.o.), Co-trimoxazol + Rifampin (p.o.) und das neue Daptomycin und Linezolid an. In schweren Fällen können die halbsynthetischen Penicilline oder Vancomycin mit Gentamicin (i.v.) kombiniert werden.

Prophylaktische Beseitigung des Carrierstatus: 10 Tage 4-mal tgl. 500 mg Dicloxacillin oder Cephalexin, kombiniert mit 2-mal tgl. 300 mg Rifampin und Einstreichen von Mupirocin-Salbe in die vorderen Nasenabschnitte.

Antibiotika gegen S. epidermidis: Katheter-induzierte Infektionen können nach Katheterentfernung ohne Antibiotika abheilen. S. epidermidis verursacht meistens nosokomiale Infektionen. Die Mehrzahl der Stämme ist deshalb gegen Penicillin, Methicillin und zahlreiche andere Antibiotika resistent. Zuverlässig wirkt Vancomycin (i.v.). Man gibt es in Kombination mit Nafcillin oder einem Cephalosporin der 1. Generation. In schwierigen Fällen ist die Dreierkombination von Nafcillin (i.v., Rifampin (p.o.) und Gentamicin (i.v.) zu versuchen.

Antibiotika gegen S. saprophyticus: Empfindlichkeit besteht gegen zahlreiche verschiedene Antibiotika, so dass die Behandlung (nach Testung) keine Probleme bereitet.

10.2.5 Streptokokkeninfektionen

Streptokokkenangina

Erreger. Beta-hämolytische Streptokokken der Gruppe A (Streptococcus pyogenes). Nach der Antigenität des fibrillären Oberflächenproteins M werden über 80 Serotypen unterschieden. Das M-Protein schützt vor Phagozytose, sofern es nicht durch Antikörper blockiert wird. Mit der Phagozytose interferiert auch die Bakterienkapsel aus Hyaluronsäure. Zur Pathogenese tragen extrazelluläre Toxine und Enzyme bei: pyrogene Exotoxine (A, B, C) Streptolysin O und S und Streptokinase. Das Gen für Exotoxin A stammt von Bakteriophagen.

Epidemiologie. Streptococcus pyogenes ist weltweit verbreitet und ein obligater Humanparasit. Endemische oder sporadische Pharyngitiden verursacht er hauptsächlich in Ländern mit gemäßigtem oder kaltem Klima, am häufigsten zwischen Januar und April. In erster Linie erkranken Grundschulkinder, von denen 15–20% asymptomatische Keimträger sind. Generell werden Endemien durch enges Zusammenleben, z.B. beim Militär begünstigt. Die Hälfte der Infektionen verläuft asymptomatisch oder leicht. Das Angehen und der Schweregrad einer Infektion hängen von der individuellen Abwehrlage und von der variablen Virulenz des Erregers ab. In den letzten 10 Jahren hat die Häufigkeit schwerer akuter Streptokokkeninfektionen wieder zugenommen. Immunität wird jeweils nur gegen den ursächlichen M-Typ erworben. Zweiterkrankungen sind deshalb keine Seltenheit.

Ansteckungsmodus: Hauptsächlich Tröpfcheninfektion, wobei symptomatische Keimträger kontagiöser sind als asymptomatische. Die Übertragung kann auch durch kontaminierte Nahrungsmittel (Milch) erfolgen.

Klinik.
Inkubationszeit: 1–4 Tage.

Symptome: Akuter Beginn mit Schluckschmerz, Fieberanstieg auf >39 °C, Unwohlsein, Kopfweh, bei Kindern auch Übelkeit, Erbrechen und Leibschmerzen. Kurz darauf Rötung und Schwellung der Tonsillen mit weißen Stippchen an der Oberfläche (follikuläre Tonsillitis). Schmerzhafte Anschwellung der Kieferwinkeldrüsen beiderseits. Bei Tonsillektomierten Rötung des Rachens und Tonsillenbettes. Säuglinge unter 6 Monaten erkranken an fieberhafter Rhinopharyngitis. Zwischen dem 6. Monat und dem 3. Lebensjahr kommt es zur Nasopharyngitis mit zervikaler Lymphadenitis, auch zur Sinusitis und Otits media.

Komplikationen: Tonsillar- oder Retropharyngealabszess, Otitis media, Mastoiditis. Spätkomplikationen: rheumatisches Fieber (▶ Kap. 1.11.1 und 9.1), Glomerulonephritis (▶ Kap. 3.6).

Diagnostik. Erregernachweis im Rachenabstrich durch Kultur auf speziellem Nähragar oder direkt mit einem Schnelltest-Kit am Krankenbett (Latexagglutination oder ELISA). Serodiagnose erst im Verlauf durch Titeranstieg der Antikörper gegen Streptolysin-O. Im Blutbild Leukozytose mit Linksverschiebung.

Diffenrenzialdiagnosen. Abzugrenzen sind Anginen durch Adenoviren, Mycoplasma pneumoniae, Influenza- und Parainfluenzaviren, ferner eine Mononukleose (Lymphoidzellen im Blutausstrich, relativ gutes Allgemeinbefinden) und die meistens einseitige Plaut-Vinzent-Angina (Borrelia vincenti, Fusobacterium fusiforme).

Therapie. Bettruhe, Halswickel, Gurgeln mit Kamille. Elimination des Erregers mit Penicillin: Entweder 10 Tage lang 2-mal tgl. 1 Mill. IE Penicillin V per os oder einmalig 1,2 Mill. IE Benzylpenicillin-Benzathin (Tardocillin®) intramuskulär. Bei Penicillinallergie 2-mal tgl. 500 mg Erythromycin per os. Nach 24–48 Stunden sind behandelte Patienten nicht mehr kontagiös. Ihre Symptome klingen beschleunigt ab. Frühzeitiger Therapiebeginn beugt lokalen eitrigen Komplikationen vor und reduziert das Risiko, an rheumatischem Fieber und Glomerulonephritis zu erkranken.

Scharlach

Erreger. Betahämolytische Streptokokken der Gruppe A (S. pyogenes). Das den Scharlach charakterisierende Exanthem wird durch die pyrogenen Exotoxine A, B oder C induziert, teils direkt, teils wohl auch durch eine Hypersensitivitätsreaktion nach Sensibilisierung durch vorausgegangene Streptokokkeninfekte. Denn Kinder unter 2 Jahren erkranken am Scharlach sehr selten, selbst wenn die passive Immunität durch die Mutter längst aufgehört hat. Für den Scharlach spezifische Serotypen des S. pyogenes wurden nicht ermittelt. Mit und ohne Scharlach kommen bei den S.-pyogenes-Infektionen Stämme von sehr unterschiedlicher Virulenz vor.

Epidemiologie. Die Häufigkeit des Scharlachs ist in den zivilisierten Ländern stark zurückgegangen. Bessere Hygiene und die effektive Antibiotikabehandlung der eitrigen Tonsillitis dürften dazu beigetragen haben. Scharlachfieber kann nicht nur bei der Streptokokkenangina auftreten, sondern auch bei Wundinfektionen und bei puerperalen Infektionen durch S. pyogenes.

Ansteckungsmodus: Tröpfchen- oder Schmierinfektion.

Klinik.
Inkubationszeit: 1–4 Tage.

Symptome: Akuter Beginn mit Kopfschmerz, Erbrechen, Schluckschmerz und Fieber über 39°C. Rachenwand und weicher Gaumen zeigen ein tiefrotes, fleckiges Enanthem. Die geröteten Tonsillen sind geschwollen und mit weißen Stippchen besetzt, die Kieferwinkeldrüsen vergrößert und druckschmerzhaft (■ Abb. 10.8). Auf der Zunge anfangs weißer Belag mit herausragenden geröteten Papillen (Erdbeerzunge). Nach Abstoßung des Belages tiefe Rötung der Zungenschleimhaut mit Papillenhypertrophie



Abb. 10.8a, b. Scharlach. **a** Intensive diffuse Rötung des Rachens, Tonsillen geschwollen mit gelben Eiterstippchen, grau-weiß belegte Zunge. **b** Nach Verschwinden des weißen Belags erscheint die Zunge rot mit prominenten Papillen (»Erdbeerzunge«)

(Himbeerzunge). Am 2. Krankheitstag Auftreten des typischen nicht juckenden Exanthems, vom Gesicht auf Stamm und Extremitäten übergehend. Es ist ein diffuses, an den Beugeseiten am stärksten ausgeprägtes Erythem mit eingelagerten punktförmigen roten Flecken, das Handflächen, Fußsohlen und die Mundpartie freilässt. Im manchen Fällen treten in den geröteten Hautbezirken petechiale Blutungen und urtikarielle Effloreszenzen auf. Das Exanthem bildet sich zusammen mit dem Fieber und der Tonsillitis zwischen dem 6. und 9. Tag zurück. Danach setzt im Gesicht und am Körper eine feine Schuppung ein, gefolgt von einer lamellösen Schuppung an den Handflächen und Fußsohlen, die für den Scharlach pathognomonisch ist. Leber und Milz können leicht anschwellen.

Komplikationen: In der 1. Krankheitswoche toxische Myokardschäden, erkennbar an Tachykardie und EKG-Veränderungen, geringe Proteinurie und Mikrohämaturie durch flüchtige glomeruläre Läsionen, leichtes Rheumatoid, in seltenen Fällen Streptokokkensepsis (► unten). Lokale eitrige Komplikationen und nach mehrwöchigem Intervall rheumatisches Fieber oder Glomerulonephritis wie bei der gewöhnlichen Streptokokkenangina (► oben).

Diagnostik. Die Kriterien sind eitrige Tonsillitis mit Erregernachweis im Rachenabstrich, Exanthem und anschließende Schuppung.

Therapie. Bettruhe. Isolierung bis zu 3 Tagen nach Behandlungsbeginn. Penicillintherapie und symptomatische Maßnahmen wie bei der Streptokokkenangina (► oben). Penicillinprophylaxe bei gefährdeten Kontaktpersonen.

Erysipel

Erreger. Betahämolytische Streptokokken der Gruppe A (S. pyogenes).

Epidemiologie. Das Erysipel tritt am häufigsten an den Beinen, seltener an den Armen und im Gesicht auf. Es neigt in größeren Abständen zu Rezidiven an der gleichen Stelle, da keine Immunität entsteht. Disponierend wirken Ödeme durch Varizen oder Lymphstauung, besonders das Lymphödem nach Mammaamputation. Eintrittspforte der Streptokokken sind meistens kleine oberflächliche Hautläsionen, an den Beinen oft Erosionen durch eine Interdigitalmykose. Aber auch Kratzer und Wunden öffnen den Infektionsweg, der in den Lymphspalten des Korium verläuft. Wenn die Infektion die Subkutis erfasst, spricht man von Zellulitis, bei Einbeziehung der tiefen Weichteile von Fasziitis oder Gangrän.

Klinik. Eine Inkubationszeit lässt sich kaum feststellen, da es nur selten zur Übertragung kommt.

Initialsymptome: Schüttelfrost, Fieber über 39 °C, starkes Krankheitsgefühl. Oft erst einige Stunden oder einen Tag nach dem Temperaturanstieg intensive **Hautrötung** und druckschmerzhafte Schwellung an der Eintrittsstelle. **Lokalisation** am häufigstem an den **Unterschenkeln** und im **Gesicht** (Abb. 10.9). Das hochrote Areal breitet sich mit scharfer Abgrenzung gegen die gesunde Haut aus und erreicht größere Ausdehnung. An der Oberfläche können Bläschen und Pusteln auftreten. Die regionalen Lymphknoten schwellen an. Mitunter wird eine Lymphangitis mit streifiger Rötung sichtbar. In schweren Fällen kann die Wundrose zur Sepsis führen, bei Lokalisation im Gesicht auch zur Meningitis.




Abb. 10.9a, b. Erysipel. **a** Im Gesicht mit Schwellung und scharf begrenzter Rötung im Bereich der rechten Wange. **b** Am rechten Unterschenkel nach oben scharf begrenzt (aus Braun-Falco et al. Dermatologie und Venerologie. 5. Aufl., Springer, Berlin 2005)

Diagnostik. Ergibt sich aus der typischen Kombination von Fieber und Lokalbefund. Erregernachweis durch Abstrich aus der Wunde. Die Antistreptolysinreaktion steigt im Verlauf an.

Therapie. Auch ohne Therapie ist das Erisipel selbstlimitierend. Antibiotika beschleunigen aber die Abheilung und verhüten Komplikationen. **Standardbehandlung:** Penicillin G, alle 4 Stunden 1–2 Mill. IE intravenös, in leichteren Fällen 2-mal tgl. 1,2 Mill. IE Benzylpenicillin-Procain intramuskulär. Bei Penicillinallergie sind Clindamycin oder Erythromycin indiziert.

Toxisches Streptokokken-Schock-Syndrom

Erreger. Betahämolytische Streptokokken der Gruppe A von besonders hoher Toxizität.

Epidemiologie. Seltenes, erst in den beiden letzten Jahrzehnten erkanntes Krankheitsbild. Initiale Streptokokkeninfektion meistens in den Weichteilen (Zellulitis, Fasziitis), seltener im Uterus (postpartal) und Pharynx, manchmal von einer kleinen Hautwunde ausgehend. Lokalisation der Keimbesiedlung des Carriers an Haut, Rachen, Anus oder Vagina.

Klinik. Nach einer Inkubation von Stunden schockartiges Syndrom mit Verwirrtheit, Hypotonie (systolischer Druck <90 mmHg), Tachykardie, Schocklunge (diffuse Infiltrate, Hypoxämie), Niereninsuffizienz (Kreatinin >2,5 mg/dl), Koagulopathie (Thrombopenie <100.000 mm^3, auch Zeichen der disseminierten intravaskulären Gerinnung) und Leberschädigung (Transaminasenanstieg, Hyperbilirubinämie). Daneben kann eine generalisiertes, später schuppendes makulöses Exanthem bestehen. Bestehende Weichteilläsionen sind nekrotisch oder gangränös. Fieber ist oft nicht vorhanden.

Diagnostik. Erregernachweis in der Blutkultur und in lokalen Abstrichen.

Therapie. Intensivmedizinische Maßnahmen zur Stabilisierung der Kreislauf- und Lungenfunktion. Als Antibiotikum scheint Clindamycin wegen Suppression der Toxinbildung günstiger zu sein als das sonst indizierte Penicillin. Letalität über 30%. Exitus meistens schon in den ersten beiden Tagen nach Auftreten der Schocksymptome.

10.2.6 Diphtherie

Erreger. Corynebacterium diphtheriae, ein grampositiver Bazillus, der in 3 Biotypen vorkommt: C. gravis, C. mitis, C. intermedius. Sie differieren biochemisch und in der Form ihrer Kolonien auf Telurit-Agar. Jeder Biotyp umfasst zahlreiche Serotypen. Die Schwere der Erkrankung hängt nicht vom Biotyp, sondern von der Produktion des Exotoxins ab, zu der alle Typen befähigt sind. Das Gen für das Exotoxin wird von spezifischen Bakteriophagen in das Genom der Diphtheriebazillen eingeschleust. Klinisch relevant ist nur die Unterscheidung von toxinpositiven und toxinnegativen Diphtheriebazillen. Das hochgiftige Toxin wird mit seiner B-Komponente an Rezeptoren der Zielzellen gebunden. Danach gelangt es durch Internalisation ins Zytoplasma. Die dort freigesetzte A-Komponente, eine ADP-Ribosyltranferase, blockiert die Proteinsynthese, woran die Zelle zugrunde geht.

Epidemiologie. Das früher weltweit häufige Vorkommen der Diphtherie ist in den letzten Jahrzehnten stark zurückgegangen, teils durch Verschwinden des Erregers, teils durch Vakzination. Pandemien traten in der 1. Hälfte des vorigen Jahrhunderts und während beider Weltkriege auf. In den USA sank die Zahl der Diphtherieerkrankungen von 206.000 im Jahre 1921 auf gegenwärtig wenige Einzelfälle pro Jahr. In Deutschland wurden von 1975–1984 113 Fälle registriert. Neuerdings ist es zu kleineren und größeren Ausbrüchen in zahlreichen Ländern der ehemaligen Sowjetunion gekommen. Einziger Wirt des C. diphtheriae ist der Mensch. Die Infektion erfolgt durch Erkrankte oder asymptomatische Keimträger. Auch Immunisierte und Rekonvaleszenten können den Erreger ausstreuen. Sie sind zwar gegen das Diphtherietoxin geschützt, aber nicht gegen eine erneute Schleimhautbesiedlung mit dem Bazillus.

Ansteckungsmodus: Meistens Tröpfcheninfektion des Nasenrachenraumes, seltener indirekte Übertragung durch kontaminierte Gegenstände, an denen die Diphtheriebazillen bis zu einigen Wochen überleben. Eine weitere Eintrittspforte sind Hautverletzungen. Die Wunddiphtherie ist vor allem in tropischen Ländern verbreitet.

Klinik. Die Diphtherie ist eine Lokalinfektion der Schleimhäute mit toxischen Fernwirkungen, die in der Regel nicht zur Bakteriämie führt. Sie kann subklinisch, leicht, moderat oder schwer verlaufen. Das Exotoxin bewirkt eine akute Schleimhautentzündung mit Hyperämie, Ödem und Epithelnekrose. Im Bereich der Läsionen koaguliert fibrinös-eitriges Exsudat zu erregerhaltigen Pseudomembranen, die der Krankheit ihren Namen gegeben haben (diphthera: Haut, Membran). Das Exotoxin gelangt in die Blutbahn und schädigt innere Organe, vor allem Herz, zentrales und peripheres Nervensystem.

Inkubationszeit: 2–5 Tage.

Symptome: Nach Lokalisation und Schweregrad lassen sich folgende, auch in Kombinationen auftretende Formen abgrenzen:

- **Nasendiphtherie:** Befällt vorwiegend Säuglinge und Kleinkinder. Es bestehen subfebrile Temperaturen, Appetitmangel, Müdigkeit und ein blutig-seröser Schnupfen. Der vordere Nasenabschnitt weist fibrinöse Beläge auf. Wegen geringer Toxinresorption fehlen stärkere Allgemeinerscheinungen. Die Prognose ist günstig, sofern keine Ausbreitung erfolgt.
- **Rachendiphtherie:** Begleitet von starkem Krankheitsgefühl, Fieber (38–39,5 °C), Halsschmerzen, bei Kindern auch von Erbrechen, kommt es zu intensiver Rötung und Schwellung der Tonsillen mit Ausbildung festhaftender grauweißlicher Beläge, die typischerweise auf die Umgebung übergreifen (Abb. 10.10). Von den Membranen geht ein süßlicher Foetor aus. Beim Versuch sie abzuwischen, treten Blutungen auf. Die Lymphknoten am Kieferwinkel sind geschwollen, druckschmerzhaft und oft von einem Hautödem umgeben. Die Belege können sich über das Zäpfchen und den weichen Gaumen bis zur Rachenwand und in den hinteren Nasenabschnitt ausbreiten. Durch Toxinresorption drohen systemische Komplikationen (► unten).
- **Kehlkopfdiphtherie:** Der Kehlkopf kann isoliert oder vom Rachen ausgehend befallen werden. **Symptomenfolge:** Heiserkeit, aphonische Stimme, trockener, bellender Husten, inspiratorischer Stridor, schwere Erstickungsanfälle.
- **Progrediente Diphtherie:** Durch gesteigerte Ausbreitungstendenz können sich zusammenhängende Beläge bilden, die von der Nase über Rachen und Kehlkopf bis in die Trachea und die Bronchien reichen.
- **Kutane Diphtherie:** Sekundärinfektion von Verletzungen, wunden Stellen, Insektenstichen, impetiginösen Herden und Hautgeschwüren. Auch dabei entstehen Membranen. Die



Abb. 10.10. Rachendiphtherie. Ein grau gefärbtes Exsudat füllt den ganzen Pharynx aus

Toxinresorption ist meistens unbedeutend, die Prognose entsprechend gut.

Seltene Manifestationen: Konjunktivitis und Keratitis mit Hornhautläsionen. Befall der Vaginalschleimhaut und der Glans penis bei Kindern. Übergreifen der Rachendiphtherie auf die Ösophagus- und Magenschleimhaut mit Ausbildung von Pseudomembranen.

Toxische Komplikationen: Die Wahrscheinlichkeit ihres Auftretens nimmt mit dem Schweregrad der Lokalinfektion zu:

- **Kardiovaskuläre Störungen:** Das Diphtherietoxin kann durch Steigerung der Kapillarpermeabilität und Beeinträchtigung der peripheren Gefäßinnervation zum Kreislaufschock mit Tachykardie und Hypotonie führen. Es setzt degenerative Veränderungen am Myokard, besonders auch am Reizleitungssystem, die im Verlauf in fokale Myolysen mit Abräummyokarditis übergehen und eine interstitielle Fibrose hinterlassen. Diskrete EKG-Veränderungen (T-Abflachung, Erregungsleitungsstörungen, Extrasystolen) werden in der Frühphase oder nach einigen Wochen bei 50–75% der Patienten beobachtet. Ausdruck schwerer Myokardschäden sind Vorhofflimmern, Kammertachykardien, totaler AV-Block und eine progrediente Herzinsuffizienz. Die Mehrzahl der Todesfälle an Diphtherie ist kardiovaskulär bedingt. Nach überstandener Krankheit zeigen die kardialen Veränderungen aber kaum noch Progredienz.
- **Paresen:** Die bei 10–20% der Patienten an peripheren und autonomen Nerven auftretenden Lähmungen beruhen auf herdförmigen Zerstörungen der Myelinscheiden durch das Diphtherietoxin. Da die Achsenzylinder intakt bleiben, bilden sie sich nach längerer Zeit meistens vollständig zurück. Am häufigsten betroffen sind Gaumensegel, Schlundmuskeln, N. radialis und N. peroneus. Mit Paresen ist ab der 3. Krankheitswoche zu rechnen. Sie können sich bis zu 50 Tagen nach Krankheitsbeginn einstellen. Solange sind vor allem Kleinkinder zu überwachen, da bedrohliche Schluck- und Atemstörungen (Zwerchfellparese) vorkommen, die eine sofortige Behandlung erfordern.

Diagnostik.

Klinisch: Festhaftende, pseudomembranöse, nekrotisierende Beläge an den Tonsillen mit Übergreifen auf die Umgebung und Neigung zu Blutungen. Süßlicher Foetor ex ore. Tachykardie, Hypotonie, reduzierter Allgemeinzustand, Fieber.

Bakteriologisch: Kultureller Erregernachweis im Abstrich von Infektionsherden. Identifizierung anhand morphologischer und physiologischer Merkmale. Toxin-Nachweis im Immundiffusionstest oder Tierversuch mit Meerschweinchen. Erfassung des Toxin-Gens mittels Polymerasekettenreaktion (PCR).

Prophylaxe. Vakzination mit Diphtherietoxoid, einem durch Formaldehyd inaktiviertem Diphtherietoxin, das meistens zusammen mit Tetanustoxoid und Pertussisvakzine appliziert wird (DTP-Impfstoff). Impfschema: Beginn im Alter von 2 Monaten mit 3 Dosen im Abstand von je 2 Monaten. Die vierte Dosis 6–12 Monate nach der dritten und die fünfte Dosis bei Eintritt in die Schule.

Therapie.

Antitoxin-Injektion: Dringend notwendige Sofortmaßnahme, da nur das noch nicht an Zellen gebundene Antitoxin neutralisiert werden kann. Die Indikation ist schon bei klinischem Diphtherieverdacht gegeben, weil bis zur bakteriologischen Bestätigung kostbare Zeit vergeht. Die Dosierung des **Diphtherieserums** (vom Pferd) beträgt 200–1000 IE/kg i.m.; nur in schweren Fällen sind davon 50% i.v. zu injizieren. Gegen anaphylaktische Reaktionen ist Adrenalin bereitzuhalten.

Antibiotika: Eradikation des Erregers mit Erythromycin (40 mg/kg/Tag in 2 Dosen, maximal 2 g pro Tag) über 14 Tage. Alternativ Procain-Penicillin (300.000–600.000 IE/Tag i.m.) über14 Tage. Die Kontagiosität wird beseitigt (Kontrolle durch Abstriche), ein Carrierstatus vermieden. Die Abheilung der lokalen Infektion wird nur wenig beschleunigt.

! Antibiotika können die Serumtherapie nicht ersetzen!

Sonstige Maßnahmen: Bettruhe, Überwachung von Herz und Kreislauf, EKG-Kontrollen. Intubation oder Tracheotomie bei Larynx- oder Trachealstenose durch Pseudomembranen. Desinfektion der Gebrauchsgegenstände. Chemoprophylaxe (1,2 Mill. IE Benzathin-Penicillin i.m.) und 7-tägige Quarantäne der Kontaktpersonen 1. Grades.

Verlauf und Prognose. Krankheitsdauer mehrere Wochen, bei Komplikationen einige Monate. Mortalität in unbehandelten Fällen 30–40%, bei frühzeitiger Antitoxingabe 5–10%.

10.2.7 Listeriose

Erreger. Listeria monocytogenes, ein grampositiver, ubiquitärer Bazillus, von dem es mehr als 10 Serotypen mit annähernd gleicher Virulenz gibt. Er kann von vielen Tierarten, aus Pflanzen, Erde und dem Stuhl gesunder Menschen isoliert werden. Seine Tierpathogenität ist lange bekannt. Bei Rindern und Schafen verursacht er Aborte, Frühgeburten und Meningitiden. Infekte bei Nagern gehen mit einer Monozytose einher, die zur Namensgebung führte. Der Mensch besitzt gegen L. monocytogenes eine starke natürliche Resistenz, die nur bei herabgesetzter Immunabwehr durchbrochen wird. Betroffen sind deshalb Schwangere, Feten, Neugeborene und Patienten mit Immunsuppression durch chronische Glukokortikoid- oder Chemotherapie, solide oder hämatologische Malignome, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Alkoholismus, Leberkrankheiten und AIDS. Nach der Infektion, die gewöhnlich durch kontaminierte Nahrung erfolgt, werden die Listerien von Makrophagen der Darmschleimhaut aufgenommen. Sie vermehren sich intrazellulär, werden aber

durch Aktivierung der Makrophagen abgetötet. Eine immunologische Abwehrschwäche manifestiert sich in ungenügender Makrophagenaktivierung durch T-Helferzellen. Die Makrophagen transportieren die Erreger in die Blutbahn und von dort weiter, vor allem in den Uterus und das ZNS, wo sie Entzündungsreaktionen hervorrufen. Immunkompetente Individuen erkranken nur bei Aufnahme massiver Erregerdosen und dann meistens nur an akuter Gastroenteritis ohne Bakteriämie.

Epidemiologie. Die Listeriose kommt sporadisch und in kleinen Epidemien weltweit vor. Die Mehrzahl der Erkrankungen betrifft Schwangere und Neugeborene. In den USA beträgt die jährliche Inzidenzrate der invasiven Listeriose 4,4 Fälle pro 1 Million Einwohner. Auf 100.000 Geburten zählt man 9 Neugeborene mit Listeriose. Bei einem Ausbruch in Los Angeles 1985 mit 100 Fällen gab es 48 Todesfälle bzw. Totgeburten. Bei einer Epidemie in Frankreich 1992 sind 63 von 279 Erkrankten verstorben.

Infektionsquellen: Listerienhaltige Speisen (Kohlsalat, Milch, Weichkäse und andere Milchprodukte, Eier, nicht durchgartes Fleisch vom Rind, Schwein, Lamm und Geflügel), selten Schmierinfektionen. Die in Zellen enthaltenen Erreger werden nur durch adäquates Erhitzen (einwandfreies Pasteurisieren) zerstört und können sich bei Kühlschranktemperaturen (0–4 °C) weiter vermehren.

Eintrittspforte: Untere Darmabschnitte (Peyer-Plaques), bei kontaminierten Flüssigkeiten auch der Nasopharynx. Vielleicht gelangen die Erreger von dort über Trigeminusfasern bis zu den Meningen.

Klinik.

Inkubationszeit: 2–6 Wochen nach Aufnahme kontaminierter Nahrung.

Listeriose in der Schwangerschaft: Zwei bis drei durch eine Bakteriämie verursachte influenzaähnliche Episoden mit leichtem Fieber, Unwohlsein, Kopf- und Rückenschmerzen, Pharyngitis, Konjunktivitits und Diarrhö, manchmal auch mit Nierenbeteiligung. Ein weiterer febriler Schub folgt einige Tage nach der oft vorzeitigen Entbindung, anscheinend durch eine von der Plazenta ausgehende Reinfektion.

Perinatale Listeriose: Bei der Frühform ist die Infektion diaplazentar erfolgt und die Listeriose schon am 1. oder 2. Tag nach der Geburt symptomatisch. Die fetale Bakteriämie hat zu einer septischen Granulomatose geführt mit disseminierten Abszessen in Leber, Milz, Nebennieren, Lunge und anderen Organen. Infolge einer Chorioamnionitis kommt es häufig zu Früh- und Totgeburten. Bei den Lebendgeborenen erreicht die Mortalität 50%. Die Spätform wird durch eine perinatale Infektion bei der Passage des Geburtskanals erworben. Sie manifestiert sich erst 5–30 Tage post partum und im Gegensatz zur Frühform überwiegend in einer fieberhaften eitrigen Meningitis.

Meningoenzephalitis: Meningitisbeginn mit Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Ein bis zwei Tage später Fieber (39–40 °C), Meningismus, Verwirrtheit und Somnolenz bis zum Koma fortschreitend. Nicht selten kommt es zu Hirnnervenlähmungen, Faszikulationen, Krampfanfällen, manchmal auch zur Hemiparese. Eine Zerebritis kann neben der Meningitis oder isoliert auftreten. Ihre Symptome sind Fieber, Ataxie, Krämpfen und Persönlichkeitsveränderungen. Mitunter treten im Gehirn und Rückenmark Abszesse auf. Die Zellzahl im Liquor ist mäßig bis stark erhöht.

Sepsis: Eine Bakteriämie ohne erkennbaren Fokus ist die häufigste Form der Listeriose bei immunkompromittierten Patienten. Sie manifestiert sich mit Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Myalgien und schwerer Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes, manchmal mit fokaler Pneumonie und Empyem.

Anginöse und okuloglanduläre Form: Ein der Mononukleose ähnliches Krankheitsbild mit lakunärer Angina, Lymphknotenschwellungen und einer Monozytose. Begleitend kann eine eitrige Konjunktivitis mit einer manchmal eitrigen Entzündung der Parotiden und der submandibulären Drüsen auftreten.

Seltene fokale Infektionen: Endokarditis bei vorgeschädigter Mitral- oder Aortenklappe, Arthritis, Osteomyelitis, Cholezystitis, Peritonitis.

Akute Gastroenteritis: Es handelt sich um eine nichtinvasive Listeriose mit Fieber, Diarrhöen, Übelkeit oder Erbrechen, Gliederschmerzen und Kopfweh, an der gesunde Personen bei massiver Aufnahme von L. monocytogenes erkranken. Sie wurde erstmals 1994 in Illinois bei 82 von 92 Teilnehmern eines Picknicks beobachtet, die kontaminierte Schokoladenmilch getrunken hatten. Die Inkubationszeit betrug 9–32 Stunden. Der Erregernachweis gelang nur im Stuhl, die Blutkulturen blieben steril. Mit dieser Form der Listeriose, die keine besondere Empfänglichkeit voraussetzt, ist anscheinend in erster Linie bei lokalen Ausbrüchen von Gastroenteritis zu rechnen. Nach bisherigen Erkenntnissen spielen Listerien bei sporadischen Fällen keine bedeutende Rolle.

Diagnostik. Beweisend für eine invasive Listeriose ist die kulturelle Isolierung des Erregers aus Blut, Liquor und Amnionflüssigkeit. Ein Erregernachweis an unsterilen Stellen (Vagina, Rektum) und im Stuhl ist diagnostisch nicht verwertbar, da er bei 5% der gesunden Bevölkerung gelingt. Serologische Methoden sind ebenfalls nicht brauchbar. Die für epidemiologische Untersuchungen wichtige genaue Identifizierung des Erregers gelingt mit gentechnologischen und anderen Spezialverfahren. Die Laborbefunde sind unspezifisch. Auch eine Monozytenvermehrung ist oft nicht vorhanden.

Therapie. Mittel der Wahl bei invasiven Listeriosen sind intravenös verabreichtes Ampicillin (12 g/Tag, verteilt auf 6 Einzeldosen) oder Penicillin G (20–40 Mill. IE, verteilt auf 6 Einzeldosen). Bei Meningitis gibt man zusätzlich ein Aminoglykosid (Gentamicin 1,3 mg/kg i.v. alle 8 Stunden), bei Penicillinallergie Cotrimoxazol. Behandlungsdauer bei immunkompetenten Patienten 2–3 Wochen, bei immunsupprimierten 4–6 Wochen. Neugeborene erhalten pro Tag 100–200 mg/kg Ampicillin i.v. oder i.m.

Frühe Behandlung der Mutter kann die intrauterine Infektion des Feten verhüten.

10.2.8 Tetanus

Erreger. Clostridium tetani, ein ubiquitärer, obligat anaerober, Sporen bildender, grampositiver Bazillus, dessen Sporen in der Erde, in tierischen Fäzes, manchmal auch im Stuhl des Menschen gefunden werden und gegen Umwelteinflüsse sehr resistent sind. Die leicht zu inaktivierenden vegetativen Formen, die sich in verschmutzten Wunden unter anaeroben Bedingungen entwickeln, bilden das starke **Nervengift Tetanospasmin**, das durch retrograden Transport in motorischen und sympathischen Nervenfasern oder auf dem Blutweg ins Rückenmark und in die Medulla oblongata gelangt. Dort bewirkt es eine starke Zunahme der reflektorischen Erregbarkeit motorischer und sympathischer Neurone, indem es die Freisetzung der Transmitter γ-Aminobuttersäure (GABA) und Glycin an den Endausbreitungen der inhibitorischen Zwischenneurone (Renshaw-Zellen) blockiert. Zur Funktion dieser Neurone gehört es, die Ausbreitung motorischer Signale auf benachbarte Neurone und die gleichzeitige Stimulation von Agonisten und Antagonisten zu verhindern. Nach neueren Untersuchungen ist das Tetanospasmin eine Polypeptidkette, die durch autolytische Spaltung in ein Heterodimer übergeht, dessen beide Ketten durch eine Disulfidbrücke zusammengehalten werden. Die schwere Kette (MG 100 kDa) vermittelt die Bindung an Nervenzellen und Transportproteine. Die leichte Kette (MG 50 kDa) ist eine Zink-Endopeptidase, die selektiv an den präsynaptischen Vesikeln inhibitorischer Neurone ein Membranprotein spaltet und damit die Erregungsübertragung unterbindet.

10

Epidemiologie. Die weltweite Inzidenz des Tetanus beträgt mindestens 1 Million Fälle pro Jahr, von denen annähernd 50% tödlich enden. Die Hälfte davon entfällt auf Neugeborene. Am höchsten ist die Erkrankungsrate in den Entwicklungsländern infolge Unwissenheit, Armut, unzureichender medizinischer Dienste und fehlender Immunisierungsprogramme. Ein zusätzlicher Risikofaktor in vielen dieser Länder ist das feuchtwarme Klima. In den zivilisierten Staaten ist die Häufigkeit des Tetanus durch flächendeckende Schutzimpfungen stark zurückgegangen. So wurden in den USA 1994 nur 32 Fälle gemeldet. Einschließlich der Dunkelziffer dürften es weniger als 170 gewesen sein. Mehr als 50% der bekannt gewordenen Fälle betrafen Personen über 70 Jahre, entsprechend der Beobachtung, dass die Immunität gegen Tetanus, gemessen am Antikörpertiter, nach dem 50. Lebensjahr deutlich absinkt, wenn keine Auffrischimpfungen durchgeführt werden.

Tetanusinfektionen erfolgen häufiger durch kleine, wenig beachtete Wunden als durch große, weil diese besser gereinigt und eher ärztlich versorgt werden. Auch Hautabszesse und -geschwüre können die Eintrittspforte sein. Neugeborene erkranken durch Kontamination der Nabelwunde. Bei manchen Tetanuspatienten lässt sich überhaupt keine erlittene Verletzung eruieren. Die für das Auskeimen der Sporen notwendigen anaeroben Bedingungen sind vor allem in tiefen Stichwunden, in nekrotischem und infiziertem Gewebe (Brandwunden) gegeben. Besonders reich an Sporen des C. tetani sind Straßenschmutz und mit Stalldünger behandelte Böden.

Klinik.

Inkubationszeit: Im Durchschnitt 7 Tage, Variationsbreite 4–14 Tage. Das Tetanospasmin wird intraaxonal mit einer Geschwindigkeit von 75–250 mm/Tag transportiert.

> **Zwei dominante Manifestationen charakterisieren die Erkrankung: Rigidität und Reflexspasmen. Rigidität tritt in jedem Fall auf, Spasmen können fehlen. Der kumulative Effekt beider Phänomene über mehrere Tage bringt die Gefahr der respiratorischen Insuffizienz mit sich. In schweren Fällen treten autonome Dysregulationen hinzu, die starkes Schwitzen bewirken und dazu führen, dass Tachykardie und Hypertonie mit Bradykardie und Hypotonie alternieren.**

Die **Rigidität** äußert sich an den Kaumuskeln in einer **Kiefersperre** (Trismus), die das Sprechen und Schlucken erschwert, an den Schlundmuskeln in einer **Dysphagie.** Das **Gesicht** nimmt durch die Kontraktion der mimischen Muskulatur den Ausdruck eines **verkrampften Lachens (Risus sardonicus)** an. Der Nacken wird steif, die Bauch- und Rückenmuskulatur bretthart. Bei exzessiver Kontraktion der langen Rückenstrecker hebt der Körper bogenförmig von der Unterlage ab (Opisthotonus). **Reflexspasmen** sind anfallsartige, schmerzhafte, mehrere Sekunden dauernde Exazerbationen der Rigidität mit simultaner Kontraktion ganzer Muskelgruppen, sowohl der Agonisten als auch der Antagonisten. Die Fehlhaltung des Körpers verstärkt sich, der Brustkorb wird unbeweglich, das reichliche Sekret aus Nasopharynx und Mund erschwert die Atmung, ein Laryngospasmus kann die Atemwege ganz verschließen. In schweren Fällen folgen mehrere solcher Anfälle aufeinander. Die Relaxation nach einem Anfall bringt die Rigidität auf das Ausgangsniveau zurück. Bei intensiven Spasmen der Rückenmuskulatur kommt es nicht selten zu keilförmigen Frakturen der mittleren Brustwirbelkörper.

Krankheitsverlauf: Selten bleibt der Tetanus lokalisiert, d.h. auf Muskelgruppen in der Nähe der Wunde beschränkt. Es werden folgende Schweregrade des generalisierten Tetanus unterschieden:

- **Schweregrad I:** Es kommt zur Rigidität.
- **Schweregrad II:** Rigidität mit gelegentlichen kurzen Spasmen.
- **Schweregrad III:** Starke Rigidität und häufigen schweren Spasmen mit folgendem Ablauf:
  - Initialsymptome: Trismus, Nackenschmerzen und Muskelversteifung.
  - Innerhalb von 48 Stunden erster Reflexspasmus, gefolgt von einem zweiten im Laufe einer Stunde.

- Weitere Reflexspasmen in immer kürzeren Abständen, ausgelöst durch geringste äußere Reize.
- Beschleunigung der schmerzhaften Krampfanfälle in den ersten 3–4 Tagen. Zusätzliche Beeinträchtigung durch starke Sekretion im Mund und in den oberen Atemwegen.
- Höhepunkt des Tetanus am dritten Tag.
- Patient bleibt für weitere 4–5 Tage schwer krank.
- Nach dem 10. Tag deutliches Nachlassen der Reflexspasmen und langsame Rückbildung der Rigidität.
- Vollständige Genesung der Überlebenden nach 4–6 Wochen.

Bedrohliche, oft tödliche Komplikationen: Respiratorische Insuffizienz durch Thoraxstarre und Laryngospasmus, Aspirationspneumonie, Sepsis, Hypotonie mit Kreislaufschock. Die meisten Todesfälle ereignen sich in der ersten Krankheitswoche.

Diagnostik. Ausschließlich klinisch zu stellen. Die Erregerkultur aus der Wunde kann negativ sein und bei Patienten ohne Tetanus positiv. Ein Antitoxintiter von 0,01 IE/ml oder höher macht die Diagnose unwahrscheinlich.

Prophylaxe.
Immunprophylaxe:
- **Passive Immunisierung:** Mit 250–500 IE humanem Tetanusantitoxin i.m. (Tetagam N®, Tetanobulin®) bei nicht oder unvollständig immunisierten Frischverletzten. Man kombiniert mit 0,5 ml Tetanus-Adsorbat-Impfstoff an kontralater Stelle zur aktiven Immunisierung oder deren Auffrischung.
- **Aktive Immunisierung:**
  - **Grundimmunisierung** mit 2-mal 0,5 ml Tetanus-Toxoid im Abstand von 4–6 Wochen.
  - 3. Injektion mit 0,5 ml nach 6–12 Monaten.
  - **Auffrischungsimpfungen** alle 10 Jahre mit 0,5 ml.
  Durch die Vakzination der Mutter werden die Neugeborenen geschützt. Da die Tetanusinfektion keine Immunität hinterlässt, bedürfen auch Rekonvaleszenten der aktivem Schutzimpfung.
  Nebenwirkungen: Lokalreaktionen (Rötung, Schwellung), Allgemeinreaktionen (Kopfschmerzen, Temperaturen, Krankheitsgefühl), selten auch allergische Reaktionen (Nervenlähmungen, Myelitis).

In den USA, wo die Grundimmunisierung bei allen Kindern bis zum Eintritt in die Schule gesetzlich vorgeschrieben ist, wurde zwischen 1988 und 1991 bei einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe der Antitoxingehalt des Serums bestimmt. Danach hatten 69% der über 6 Jahre alten Amerikaner protektive Antikörperspiegel (>0,15 IE/ml). Von den Kindern von 6–16 Jahren waren es 82,2%, von den Erwachsenen im Alter über 70 Jahre aber nur noch 27,8%. Dieser Befund unterstreicht das erhöhte Erkrankungsrisiko alter Menschen und die Notwendigkeit der Auffrischungsimpfungen.

Therapie. Patienten mit einem Tetanus gehören zur Behandlung auf eine Intensivstation, wo künstliche Beatmung und fortlaufende Überwachung und Pflege gewährleistet sind. Auch in zunächst leichten Fällen können bedrohliche Komplikationen auftreten.

Antitoxin: Sofort nach Stellung der Diagnose gibt man 3000–6000 IE humanes Antitoxin i.m., wegen des großen Volumens auf mehrere Stellen verteilt. Damit soll noch nicht gebundenes Tetanospasmin neutralisiert werden.

Antibiotika: Eradikation der Tetanusbakterien mit Penicillin G (20 Mill. IE i.v./Tag).

! Antibiotika können das Antitoxin nicht ersetzen.

Wundreinigung: Die Wunde ist zu revidieren und von Nekrosen zu befreien.

Konservative Maßnahmen: Solange die Atmung nicht beeinträchtigt ist, werden Rigidität und Reflexspasmen mit Diazepam i.m. (10–30 mg alle 8 Stunden) kontrolliert, wenn nötig in Kombination mit Phenobarbital (100–200 mg/Tag). Andernfalls ist die Tracheotomie indiziert. Sie verkleinert den Totraum, verbessert die pulmonale Ventilation und beseitigt die Gefährdung durch Aspiration und Laryngospasmen. Die Ernährung muss in schweren Fällen intravenös erfolgen. Nasogastrale Sonden lassen sich erst nach Abklingen der Reflexspasmen legen.

Totales Paralyse-Regime: Nach Tracheostomie völlige Aufhebung von Rigidität und Reflexspasmen durch einen langwirkenden neuromuskulären Blocker (Pancuronium, Alcuronium) in Kombination mit mechanischer Beatmung. Beatmungsdauer mindestens 10 Tage, danach langsame Entwöhnung. Das Bewusstsein des Patienten bleibt dabei erhalten. Begleitende Therapie der kardiovaskulären Instabilität mit Betablockern gegen Tachykardie und Alphablockern (Clonidin) gegen Hypertonie.

Prognose. Bei Einsatz aller Mittel kann die Letalität auf 10–20% gesenkt werden. Prognostisch wichtig ist das Intervall in Stunden vom ersten Symptom bis zum ersten Spasmus (»period of onset«). Beträgt es weniger als 48 Stunden sind die Überlebenschancen erheblich geringer als bei Abständen über 48 Stunden.

10.2.9 Botulismus

Erreger. Clostridium botulinum, ein obligat anaerober, Sporen bildender, grampositiver Bazillus, der überall in der Erde und im Schlamm vorkommt. Die vegetativen Formen bilden das hochgiftige Botulinumtoxin, das wie das Tetanustoxin aus einer schweren (100 kDa) und einer leichten (50 kDa) Kette zusammengesetzt ist. Nach der Antigenität des Toxins werden 8 Serotypen unterschieden (A, B, C1, C2, D, E, F, G), von denen die Typen A, B, E und selten auch F humanpathogen sind. Das Botulinumtoxin ist ein stark wirksames Neurotoxin, das im Gegensatz zum Tetanustoxin nicht am zentralen, sondern am peripheren Nervensystem angreift. Es hemmt die Erregungsübertragung an den motorischen Endplatten der Skelettmuskeln, in den autono-

men Ganglien und an den parasympathischen Nervenenden, indem es die Azetylcholinfreisetzung aus den präsynaptischen Vesikeln blockiert. Dieser Effekt des Botulinumtoxins beruht darauf, dass es als Zink-Endopeptidase bestimmte an der Neuroexozytose beteiligte Proteine spaltet. Das Toxin wird durch 10-minütiges Erhitzen auf 100 °C inaktiviert. Die Sporen gehen erst bei 120 °C zugrunde.

Epidemiologie. Der Botulismus ist selten, aber weltweit verbreitet. Zur Namensgebung führte ein Ausbruch im 18. Jahrhundert in Süddeutschland, bei dem mehrere Personen an vergifteter Wurst (lat. botulus) starben. Alle Manifestationen der Erkrankung sind auf das Toxin des C. botulinum zurückzuführen, das auf unterschiedliche Weise in den Körper gelangt.

Intoxikation durch präformiertes Botulinumtoxin in der Nahrung: Intoxikationsquelle sind ungenügend sterilisierte, unter Luftabschluss konservierte Lebensmittel, in denen Sporen des C. botulinum die anaeroben Bedingungen zum Auskeimen in toxinbildende vegetative Formen gefunden haben. Am häufigsten handelt es sich um Gemüse (Bohnen, Spargel, Tomaten) und Früchte, die zu Hause in Dosen eingemacht wurden. Zu nennen sind auch selbst hergestellte Räucherwaren (Schinken, Wurst). Nur in etwa 10% der Fälle erfolgt die Vergiftung durch kommerzielle Lebensmittel, darunter Gemüse, Fisch, Früchte, Gewürze (Pfeffer), Milchprodukte, Rindfleisch, Schweinefleisch und Geflügel. Geruch, Aussehen und Geschmack der toxinhaltigen Nahrungsmittel können völlig normal sein. Einige Stämme von C. botulinum besitzen jedoch proteolytische Aktivität und bewirken Zersetzungserscheinungen. Das mit der Nahrung aufgenommene Botulinumtoxin wird vom Darm unzerstört resorbiert, obwohl es ein Protein ist. Danach gelangt es auf dem Blutweg in die peripheren cholinergen Nervenenden.

Wundbotulismus: Bei dieser seltenen Variante stammt das Botulinumtoxin aus verschmutzten, mit Sporen des C. botulinum kontaminierten Wunden, in denen unter anaeroben Bedingungen toxinbildende Bakterien gewachsen sind.

Intoxikation durch Darmbesiedlung mit C. botulinum: Bei Säuglingen bis zum Alter von 12 Monaten können mit der Nahrung aufgenommene Sporen zur Kolonisation von C. botulinum im Darm und zur Toxinresorption führen. Als Sporenquelle kommt vor allem Honig in Betracht. Bei Erwachsenen ist das Auskeimen von Sporen im Darm nur selten der Fall.

Klinik. Durch die Blockade der motorischen Endplatten, die sich zuerst auf die am meisten betätigten Muskeln auswirkt, kommt es zu einer symmetrischen absteigenden Lähmung. Parallel dazu treten oft Störungen der autonomen Innervation auf.

Inkubationszeit: Bei Lebensmittelvergiftung je nach Toxindosis 12–72 Stunden, bei Wundbotulismus etwa 10 Tage.

Symptome: Initial Mundtrockenheit, nicht selten Würgreiz und Erbrechen, gefolgt von Schluckstörungen, Sprachstörungen und Diplopie. Danach oft rasche Ausbreitung einer motorischen Schwäche vom Kopf in Nacken, Arme und Brustkorb mit zunehmender Lähmung der Atemmuskeln, später manchmal auch der Beine, begleitet von Areflexie. Lähmungserscheinungen des Parasympathikus sind Pupillenerweiterung, Obstipation bis zum paralytischen Ileus und Harnverhaltung. Störungen der sympathischen Innervation führen zur Hypotonie ohne kompensatorische Tachykardie. Bei einigen an Botulismus erkrankten Patienten stehen die Ausfallserscheinungen des autonomen Nervensystems ganz im Vordergrund des klinischen Bildes. Das Bewusstsein der Patienten ist nicht gestört. Die **Hauptkomplikationen** sind **respiratorische Insuffizienz** und **fieberhafte Lungeninfektionen.**

Diagnostik. Suspektes Muster der neuromuskulären Lähmungen und deren Auftreten bei Personengruppen mit der gleichen Lebensmittelexposition. Nachweis von C. botulinum oder nur des Toxins in der verdächtigten Mahlzeit, im Erbrochenen, im Magensaft oder Stuhl bzw. in Wunden bestätigt die Diagnose. Toxin wird mit dem Bioassay an Mäusen erfasst. Im Serum gelingt der Nachweis nur in 35% der Fälle. Als präsynaptische Erkrankung lässt sich die Parese durch eine spezielle elektromyographische Untersuchung identifizieren (Zunahme des herabgesetzten Aktionspotenzials bei hochfrequenter Stimulation bzw. nach aktiver Belastung des Muskels).

Therapie. Einweisung auf eine Intensivstation mit der Möglichkeit zur künstliche Beatmung. Fortlaufende Kontrolle von Atmung und Kreislauf. Bei Absinken der Vitalkapazität und Hypoxie Tracheotomie und mechanische Beatmung. Sofortige Applikation von trivalentem Botulinum-Antitoxin vom Pferd (gegen die Typen A, B und E): 250 ml langsam i.v., gleichzeitig 250 ml intramuskulär. Vorher 0,1 ml Antitoxinserum intradermal als Testdosis zum Ausschluss einer Allergie gegen Pferdeserum. Antibiotikabehandlung mit Penicillin bei Verdacht der Darmbesiedlung mit C. botulinum und bei Wundbotulismus. Die Letalität konnte auf 7,5% gesenkt werden. Der Säuglingsbotulismus wird nur pflegerisch behandelt.

Prognose. Bei optimaler Intensivpflege und Beatmung liegt die Letalität unter 10%. Ein erhöhtes Risiko haben Patienten über 60 Jahre. Die Sterblichkeit am Säuglingsbotulismus ist niedrig. Die künstliche Beatmung kann in schweren Fällen für einige Monate notwendig sein. Die Rückbildung der Lähmungen kommt durch das Aussprossen neuer Nervenenden zustande. Restbeschwerden wie Körperschwäche und autonome Dysfunktion können sich über ein Jahr hinziehen.

10.2.10 Meningokokkeninfektionen

Erreger. Neisseria meningitidis, ein gramnegativer Diplokokkus mit einer Polysaccharidkapsel, die auch Proteine und ein toxisches Lipopolysaccharid (LPS) enthält. Man unterscheidet 16 Serogruppen, die in Serotypen, Subtypen und Immunotypen unter-

teilt werden. Über 99% der Infektionen entfallen auf die Gruppen A, B, C, 29E, W-135 und Y. Meningokokken sind ausschließlich humanpathogen und haben ihren Standort auf der Schleimhaut des Nasen-Rachen-Raumes. Die im Säuglingsalter beginnende Besiedlung mit nichtpathogenen Bakterien (N. lactamica, avirulente N. meningitidis) erzeugt bakterizide Antikörper und damit Immunität auch gegen potenziell pathogene Meningokokken, die bei 5–10% der Bevölkerung in der Mundflora nachzuweisen sind. Zur klinisch manifesten Infektion kommt es nur unter der selten gegebenen Voraussetzung, dass ein virulenter Stamm von N. meningitidis auf ein empfängliches Individuum oder Kollektiv trifft.

Epidemiologie. Meningokokkeninfektionen kommen weltweit vor. In den gemäßigten Klimazonen beträgt die jährliche Inzidenz 1–2 Fälle auf 100.000 Einwohner. Am höchsten ist sie bei Kindern im Alter zwischen 6 Monaten und 3 Jahren (10–15/100.000), überdurchschnittlich hoch auch bei Jugendlichen zwischen dem 14. und 20. Lebensjahr. In den USA werden jährlich 3000–4000 Fälle registriert. Größere Ausbrüche mit mehreren tausend Fällen ereignen sich regelmäßig in China, Afrika (Subsahara) und Südamerika. Epidemien und Endemien entstehen wahrscheinlich durch klonale Meningokokkenstämme mit einer veränderten, die Immunabwehr umgehenden Oberflächenstruktur.

Ansteckungsmodus: Tröpfcheninfektion, begünstigt durch enges Zusammenwohnen in Lagern, Internaten, Kasernen oder Gefängnissen.

Infektionsquelle: Asymptomatische Keimträger und manifest erkrankte Personen. Individuelle Risikofaktoren sind Zigarettenrauchen, unspezifische respiratorische Infekte, angeborener Mangel an Komponenten des Komplementsystems, an Properdin und an Immunglobulinen, insbesondere an IgM.

Klinik. Mögliche Manifestationen der Meningokokkeninfektion sind asymptomatischer Carrierstatus mit erworbener Immunität, katarrhalische Entzündung des Nasopharynx, Bakteriämie mit Sepsis, Meningitis und sonstiger Organbefall. Zu invasiven Infektionen kommt es selten, weil die Meningokokken an der Schleimhautbarriere und in der Blutbahn durch komplementfixierende Antikörper, alternativ aktiviertes Komplement und Phagozyten abgetötet werden.

> **Beim Versagen der Abwehrmechanismen vermehren sich die Meningokokken im Blut sehr schnell und setzen durch Autolyse größere Mengen LPS frei, ein hochaktives Endotoxin, das innerhalb einiger Stunden zum tödlichen Kreislaufschock führen kann.**

Die eminent toxischen Eigenschaften des LPS beruhen auf seinem Triggereffekt auf die proteolytischen Kaskaden der Entzündungsreaktion (Blutgerinnung, Komplement, Fibrinolyse, Kallikrein-Kinin-System) und auf intensiver Stimulation der Makrophagen zur Zytokinproduktion (TNF α, IL-1, ▶ Kap. 8.1). Die Folgen sind Vasodilatation, Herabsetzung der Herzleistung, Plättchenaggregation, disseminierte intravaskuläre Gerinnung mit Blutungsneigung und vermehrte Kapillardurchlässigkeit.

Infektion des oberen Respirationstraktes: Eintrittspforte der Meningokokken ist der Nasopharynx. Die Schleimhautbesiedlung kann ohne Symptome zur Immunität führen. Die leichtesten klinischen Erscheinungen sind die eines unspezifischen Infektes mit Kopfschmerzen, Schnupfen, Halsschmerzen Husten und Konjunktivitis. Sofern ihm in 3–7 Tagen kein Generalisationsstadium folgt, dürfte die Ursache kaum erkannt werden.

Sepsis: Mit oder ohne vorausgehenden katarrhalischen Infekt kommt es zur Bakteriämie mit Schüttelfrost, Fieber (39–40 °C), Übelkeit, Erbrechen, Myalgien und einem pathognomonischen petechialen Exanthem, das sich am stärksten über den Streckseiten der Extremitäten entwickelt. Einzelne Petechien können in Ekchymosen mit zentraler Nekrose übergehen (■ Abb. 10.11). In 10–20% der Fälle resultiert das fulminante, oft tödliche **Waterhouse-Friderichsen-Syndrom,** gekennzeichnet durch einen abrupt einsetzenden protrahierten Kreislaufschock, ausgedehnte Purpuraläsionen an Haut, Schleimhäuten und inneren Organen (Nebennieren, Hypophyse, Muskeln), Myokarditis, Schocklunge und disseminierte intravaskuläre Gerinnung, die zu multiplen Gefäßverschlüssen mit ischämischen Nekrosen, besonders an den Akren und zu starker Blutungsneigung führt (▶ Kap. 1.2.1). Todesursache ist gewöhnlich eine kardiale und respiratorische Insuffizienz.

Meningitis: Komplikation in 60–70% der Fälle von Meningokokkensepsis. Hingegen fehlen bei 20–40% der Meningitispatienten die Symptome der Bakteriämie. Nach Absiedlung im ZNS kommt es zur Multiplikation der Erreger und Endotoxinfreisetzung im Nervengewebe. Klinisch manifestiert sich die Meningitis mit Fieber, Lethargie Kopfschmerz, Erbrechen und Nackensteifigkeit. Die meisten Patienten weisen das typische petechiale Exanthem auf. An den Hirnnerven III, IV, VI, VII und VIII können Paresen auftreten, die aber nur selten Spätfolgen hinterlassen.



■ Abb. 10.11. Flächenhafte Pupura bei Meningokokkensepsis (aus Braun-Falco et al. Dermatologie und Venerologie. 5. Aufl., Springer, Berlin 2005)

Ausgedehnte zerebrale Läsionen führen zum Hirnödem mit Koma und Krampfanfällen.

Seltene Organmanifestationen: Eitrige und nichteitrige Monarthritis, eitrige Perikarditis, primäre Meningokokkenpneumonie.

Diagnostik.

Klinischer Verdacht: In jedem Fall von akut einsetzendem Fieber mit petechialem Exanthem. Bei Meningokokkenerkrankungen im näheren oder weiteren Umfeld. Bei jeder eitrigen Meningitis.

Erregernachweis: Kultureller Nachweis im Blut, Liquor sowie im Gelenk- und Perikarderguss sichert die Diagnose. Eine Erregerisolierung vom Rachenabstrich ist wegen häufigen Vorkommens bei gesunden Keimträgern nicht zu verwerten. **Schnelldiagnose** durch Nachweis von intrazellulären gramnegativen Diplokokken in Ausstrichen von Liquor, Petechienabstrichen und der Leukozytenschicht (»buffy coat«) von Zitratblut. Beweisend ist auch der Nachweis von gelöstem spezifischen Kapselpolysacchariden im Liquor, Serum, Gelenkexsudat oder Urin mittels Gegenstrom-Immunelektrophorese oder Latexagglutination. Der oft trübe Liquor enthält massenhaft segmentkernige Granulozyten pro Mikroliter.

Immundefekte: Bei Erwachsenen mit invasiver Meningokokkeninfektion sollten die Immunglobuline (IgG_2), die totale hämolytische Komplementaktivität und die C3-Komponente bestimmt werden, um Defekte auszuschließen, die für das Angehen der Infektion verantwortlich sein können.

10

Prophylaxe.

Chemoprophylaxe: Bei Kontaktpersonen (Familie, Pflegepersonal) mit einer Einmaldosis von 500 mg Ciprofloxacin p.o. oder mit Rifampin (2-mal tgl. 200–300 mg p.o. für 2 Tage).

Immunprophylaxe: Verfügbar sind Vakzine gegen 4 Serogruppen (A, C, W-135, Y). Eine Einzeldosis schützt Erwachsene und Kinder in 90% der Fälle für 2 Jahre. **Indikation:** Reisende in Epidemiegebiete, Militärpersonal, Personen mit Immunglobulin- und Komplementdefekten.

Therapie.

Antibiotika: Hochdosierte 7-tägige parenterale Therapie mit Penicillin G (alle 6 Stunden 6 Mill. IE i.v.) oder Ceftriaxon (2-mal tgl. 2,5 g i.v.). Letzteres würde auch eine Infektion mit Pneumokokken und Hämophilus influenzae abdecken. Gegen das ebenfalls gut wirksame Chloramphenicol (75/100 mg/kg i.v. alle 6 Stunden, maximal 4 g/Tag) wurden neuerdings resistente Stämme beobachtet.

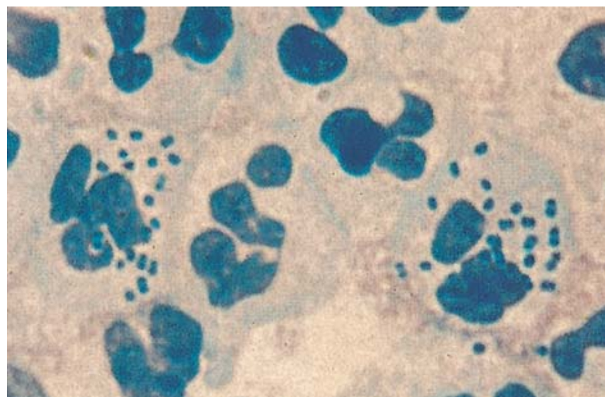
Allgemeine Maßnahmen: Aufnahme in die Intensivstation zur fortlaufenden Überwachung, da in den ersten Tagen plötzliche Verschlimmerung droht. Schocktherapie mit Infusionen, Dopamin, künstlicher Beatmung evtl. auch Dialyse. Bei Hirnödem Mannitolinfusionen. Glukokortikoide sind in der Regel nicht indiziert. Auch bei Blutungen in die Nebennierenrinde tritt meistens kein Cortisolmangel auf.

Prognose. Die Mortalität der invasiven Meningokokkenerkrankungen beträgt insgesamt rund 10%. Bei der Meningitis ist sie mit 5% deutlich niedriger als bei der Sepsis, die eine Mortalität von 50–60% hat.

10.2.11 Gonorrhö

Erreger. Neisseria gonorrhoeae, ein gramnegativer, nur beim Menschen vorkommender Diplokokkus, der Schleimhäute befällt und im subepithelialen Bindegewebe eine eitrige Entzündung hervorruft. In Ausstrichpräparaten sind die Gonokokken überwiegend im Zytoplasma neutrophiler Granulozyten lokalisiert (▫ Abb. 10.12). Fimbrien (Pili) und ein adhäsives Membranprotein (P II) befähigen sie, an Mukosazellen zu haften. Anschließend durchdringen die Erreger das Epithel, setzen gewebeschädigende Enzyme (Proteasen, Peptidasen und Phospholipasen) frei und stimulieren mit ihrem Lipooligosaccharid die Produktion von Tumornekrosefaktor-α.

Epidemiologie. Die Gonorrhö (Tripper) ist eine seit Jahrtausenden bekannte, weltweit verbreitete Geschlechtskrankheit. In den USA erreichte die Inzidenzrate 1975 mit 473 Fällen auf 100.000 Einwohner einen Höhepunkt und ging danach bis 1995 auf 150 Fälle pro 100.000 zurück. In Schweden betrug sie 1995 nur 3 pro 100.000. Am stärksten nahm die Häufigkeit der Gonorrhö unter homosexuellen Männern ab, offenbar durch Schutzmaßnahmen gegen eine HIV-Infektion. Dagegen ist sie unter drogenabhängigen Frauen (Sex für Drogen) weiterhin hoch. Hauptinfektionssquelle sind Frauen mit asymptomatischer Gonorrhö und Männer, die beschwerdefrei geblieben sind oder ihre Symptome ignoriert haben. Das Ansteckungsrisiko bei einmaligem Geschlechtsverkehr mit einer infizierten Person beträgt für Männer 20–40%, für Frauen 60–90%. Bei Analverkehr



▫ **Abb. 10.12.** Gonokokkennachweis im Abstrichpräparat. Typisch ist ihre paarweise (Diplokokken) intraleukozytäre Lagerung (Methylenblaufärbung) (aus Braun-Falco et al. Dermatologie und Venerologie. 5. Aufl., Springer, Berlin 2005)

kann primär das Rektum, bei Fellatio der Pharynx betroffen sein.

Klinik.

Lokalinfektion beim Mann

Inkubationszeit: 2–5 Tage, seltener bis zu 14 Tagen.

Manifestationen: Urethritis anterior und posterior, Epididymitis, selten periurethrale Abszesse und Prostatitis.

Symptome: Von den Infizierten bleiben 10–30% asymptomatisch oder oligosymptomatisch. Auf ein initiales Kribbeln in der Urethra folgen schmerzhaftes Wasserlassen und eitriger Ausfluss bzw. eitriges Exprimat. Die Harnröhrenmündung ist geschwollen und gerötet. Zur Epididymitis mit äußerst schmerzhafter Anschwellung des Nebenhodens und Rötung des Skrotums kommt es in 5–10% der unbehandelten Fälle. Meistens tritt sie einseitig auf, nicht selten mit leichtem Fieber und sekundärer Hydrozele. Bei doppelseitigem Befall droht Sterilität. Abszedierungen der periurethralen Drüsen führen zur Rötung und Schwellung des Penis, Prostatitiden zu lokalen Beschwerden. Urethrastrikturen können zurückbleiben.

Lokalinfektion bei der Frau

Inkubationszeit: 7–21 Tage.

Manifestationen: Urethritis, Zervizitis, Bartholonitis, Endometritis, Salpingitis, Pelveoperitonitis, Perihepatitis.

Symptome: Etwa die Hälfte der infizierten Frauen ist asymptomatisch. Die meisten kommen wegen einer Gonorrhö des Sexualpartners zur Untersuchung. Wenn Beschwerden auftreten, sind es schmerzhafte Miktion, Harndrang und eitriger, grün-gelblicher Fluor und Dyspareunie. Durch den chronischen Fluor können an der Vulva Condylomata acuminata entstehen. Die gewöhnlich einseitige, nicht selten abszedierende Bartholinitis geht mit schmerzhafter Schwellung der Drüse einher. Solange der innere Muttermund eine intakte Barriere bildet, bleibt die Infektion auf die unteren Genitalabschnitte begrenzt. Das Aufsteigen der Infektion führt zur Endometritis mit Metrorrhagien und zur Salpingitis, an der 15% der Patientinnen erkranken. Die Salpingitis und eine davon ausgehende Pelveoperitonitis führen zu Fieber, heftigen Unterleibsschmerzen und zur Beschleunigung der Blutsenkung. Selten breitet sich die Peritonitis in den rechten Oberbauch bis zum Leberbett aus.

Bei Frauen in der Menopause und kleinen Mädchen können die Gonokokken in das niedrige Plattenepithel der Vagina eindringen und eine Vaginitis hervorrufen.

Lokalinfektionen bei beiden Geschlechtern

Gonorrhö des Kindes: Gonorrhoische Konjunktivitis bei Neugeborenen, der mit 1%iger Silbernitratlösung vorgebeugt wird. Bei weiblichen Säuglingen und Kleinkindern Schmierinfektionen der Vagina mit Vulvitis. Eine gonorrhoische Vaginitis älterer Mädchen lässt an sexuellen Missbrauch denken.

Pharyngitis: Nach orogenitaler Kontaktinfektion kann es zur exsudativen Tonsillitis kommen, die auch ohne Therapie nach einigen Wochen abheilt.

Rektumbefall: Eine Infektion des Rektums kann zur gonorrhoischen Proktitis mit anorektalen Schmerzen, Pruritus, Tenesmen und schleimig-eitrigen Ausscheidungen führen, aber auch symptomlos bleiben. Bei Männern kommt sie durch Analverkehr, bei Frauen häufiger durch Übergreifen vom Genitale her zustande.

Disseminierte Gonokokkeninfektion: Vorkommen in weniger als 1% der Fälle. **Manifestationen:** Eitrige Arthritis in ein bis zwei Gelenken. Papuläre, petechiale und pustulöse Hautausschläge. Selten Endokarditis und Meningitis.

Diagnostik.

Erregernachweis im Ausstrichpräparat: Färbung der Abstriche von der Urethramündung bzw. von der Zervix auf dem Objektträger mit Methylenblau und nach Gram. **Positiver Befund:** Intraleukozytäre gramnegative Diplokokken. Ein direkter Nachweis in Eiter- oder Sekretproben gelingt auch mit einem aufwendigeren Immunosorbenstest.

Erregerkultur: Anzüchtung im Thayer-Martin-Medium, das wegen der Empfindlichkeit der Gonokokken sofort beimpft werden muss. Blutkulturen werden im Standardblutkulturmedium angelegt. Dem Erregernachweis ist eine Resistenzprüfung anzuschließen.

Therapie. Die früher übliche Behandlung mit Penicillin oder Tetracyclinen ist überholt, da 30–50% der Gonokokkenstämme gegen beide Antibiotika resistent sind. Anzustreben ist eine zuverlässige Therapie mit einer Einzeldosis und die Ermittlung und Mitbehandlung des Sexualpartners.

Unkomplizierte Infektion von Urethra, Zervix, Rektum oder Pharynx: Alternativ als Einzeldosis: 125 mg Ceftriaxon i.m.; 400 mg Cefixim p.o.; 500 mg Ciprofloxacin p.o.; 400 mg Ofloxacin p.o. Gegen eine mögliche Co-Infektion mit Chlamydia trachomatis zusätzlich 1 g Azithromycin p.o. oder für 7 Tage 2-mal tgl. 100 mg Doxycyclin.

Infektion mit Komplikationen:

- **Disseminierte Gonokokkeninfektion:** Initial 1 g Ceftriaxon i.v. oder i.m. in 24 h.
- **Epididymitis:** Ofloxacin 2-mal tgl. 300 mg für 10 Tage oder einmal 250 mg Ceftriaxon i.m., anschließend für 10 Tage 2-mal tgl. 100 mg Doxycyclin.
- **Salpingitis und Pelveoperitonitis:** Stationäre Behandlung mit Kombinationen von Doxycyclin plus Cefoxitin i.v. oder Clindamycin plus Gentamicin i.v.

10.2.12 Bartonellosen

Die gramnegativen, nicht obligat intrazellulären Bakterien können in Endothelzellen und Erythrozyten eindringen. Zu den Manifestationen der Bartonelleninfektion gehören deshalb angiomatöse Wucherungen und hämolytische Anämien. Bekannt sind 3 humanpathogene Spezies: Der Erreger des Oroyafiebers und der Peruwarze (Verruga peruana) Bartonella bacilliformis, der Erreger des Wolhynischen Fiebers (Trench fever) Bartonella quintana und der Erreger der Katzenkratzkrankheit Bartonella henselae. Bei HIV-Infizierten und nur ausnahmsweise bei immunkompetenten Personen kommt ein als bazilläre Angiomatose bezeichnetes Krankheitsbild vor, das mit einigen Variationen sowohl von B. quintana als auch von B. henselae verursacht wird. Es zeigt, welchen modifizierenden Einfluss das Immunsystem auf die klinische Manifestation einer Infektion ausüben kann.

Oroyafieber und Verruga peruana

Erreger. Bartonella bacilliformis. **Überträger:** Sandfliege (Phlebotomus), die den Erreger durch Stich von Mensch zu Mensch überträgt. Ein Tierreservoir ist nicht bekannt.

Epidemiologie. Vorkommen nur im den Hochtälern der Anden (Peru, Ecuador, Kolumbien, Chile), entsprechend dem Verbreitungsgebiet der Sandfliege.

Klinik.
Inkubationszeit: Im Durchschnitt 3 Wochen (Variationsbreite 8–100 Tage) nach dem Insektenstich.

Symptome: Subakuter oder akuter Beginn mit Fieber, Abgeschlagenheit, Kopf- und Gliederschmerzen. Kurz danach plötzliches Auftreten einer schweren Anämie, die durch den beschleunigten Abbau der von mit Bartonellen befallenen Erythrozyten bedingt ist. Leber und Lymphknoten schwellen an. Im Blutausstrich Makrozytose, Poikilozytose und kernhaltige Erythrozyten. An den meisten Erythrozyten haften zahlreiche Erreger. Bei normaler Leukozytenzahl sieht man eine Linksverschiebung. Eine thrombopenische Purpura kann hinzutreten. Das Sensorium trübt sich ein. Oft kommt es zu Sekundärinfektionen, vor allem Salmonellosen. Ohne Behandlung erreicht die Letalität 50%. Bei günstigem Verlauf allmählicher Fieberabfall innerhalb von 2–4 Wochen.

In der Rekonvaleszenz kann eine chronische Infektion fortbestehen und zur Warzenbildung (Perruga peruana) führen. Die im Gesicht am Stamm und an den Extremitäten lokalisierten Warzen gehen aus kleinen Pusteln hervor und sind durch ihren Kapillarreichtum rötlich gefärbt.

Diagnostik. Erregernachweis im Blutausstrich und in der Blutkultur.

Therapie. Chloramphenicol und Tetracycline führen in 24 Stunden zur Entfieberung. Auch Warzen sprechen an. Kleine Transfusionen können nötig werden.

Wolhynisches Fieber

Erreger. Bartonella quintana. **Überträger:** Kleiderlaus. Erregerreservoir ist der Mensch und die Laus selbst, da sie an der Infektion nicht stirbt.

Epidemiologie. Erstmals als Schützengrabenfieber im 1. Weltkrieg in Wolhynien beobachtet, befiel die – auch Fünftagefieber genannte – Krankheit in beiden Weltkriegen tausende von verlausten Soldaten. Danach wurde sie selten. Endemien kommen noch in Russland, Polen, Eritrea, Tunesien und Mexiko vor, sporadische Fälle in den USA und anderen Ländern, hauptsächlich unter Wohnsitzlosen.

Ansteckungsmodus: Einreiben infizierten Läusekots in aufgescheuerte Haut oder in die Konjunktiven.

Klinik.
Inkubationszeit: 14–30 Tage.

Symptome: Plötzlich einsetzendes hohes Fieber, begleitet von intensiven Kopfschmerzen, auch retroaurikulär. Das Fieber kann 4–5 Tage dauern und kehrt in unbehandelten Fällen mehrmals in Abständen von 5 Tagen mit 8–48-stündigen Schüben zurück. An den Akren zeigt sich ein oft diskretes makulöses Exanthem (Abb. 10.13). Häufig entwickelt sich eine aseptische Meningitis. Typisch sind Klagen über rheumatisch-neuralgische Schienbeinschmerzen. Die Patienten werden hinfällig und verlieren an Gewicht. Spätrückfälle nach Jahren sind möglich, da die Erreger im Körper persistieren, wenn nicht lange genug behandelt wird. Komplikationslose Abheilung ist die Regel.

Diagnostik. Erregernachweis in der Blutkultur auf speziellen Nährböden. Serologische Tests sind nicht verfügbar.

Therapie. Erythromycin (2 g/Tag) oder Azithromycin (500 mg/Tag) über mehrere Wochen. Prophylaxe durch Läusebekämpfung mit Kontaktinsektiziden.

Katzenkratzkrankheit

Erreger. Bartonella henselae. **Überträger:** Mit Flöhen behaftete und von ihnen infizierte Katzen.

Epidemiologie. Verbreitung weltweit, aber ziemlich selten. Zu 60% erkranken Kinder, meistens in der warmen Jahreszeit, wenn die Flöhe aktiv sind.

Ansteckungsmodus: Einbringung des Erregers in die Haut über einen Kratzer. Keine Ansteckung durch Beißen oder Lecken.

Klinik. Primäraffekt mit regionaler Lympadenitis.



Abb. 10.13. Wolhynisches Fieber mit diskretem makulösem Exanthem an der Fußsohle (aus Adam et al. Infektiologie. Springer, Berlin 2004)

Inkubationszeit: 3–5 Tage.

Symptome: Primäraffekt in Form einer verschorfenden furunkelähnlichen Pustel 3–5 Tage nach dem Kratzer. Ein bis zwei Wochen später Ausbildung einer regionalen Lymphadenitis, der keine Lymphangitis vorausgeht. Die **geschwollenen Lymphknoten** sind druckempfindlich, können vereitern, nach außen durchbrechen und sekundär infiziert werden. Selten sind die Lymphknoten bilateral oder generalisiert befallen. **Häufigste Lokalisationen:** Kubitale, axilläre, pektorale, zervikale und inguinale Lymphknoten. Vereinzelt kommt es zur Mitbeteiligung von Leber, Milz und intestinalen Lymphknoten. Bei einem Primäraffekt an den Konjunktiven schwellen die präaurikulären Drüsen an. Oft treten Allgemeinerscheinungen wie Abgeschlagenheit, Anorexie und Gewichtsverlust auf, in manchen Fällen intermittierendes Fieber und eine Enzephalomyelitis. Die Lymphadenitis kann sich über mehrere Wochen hinziehen. Spontanheilung, auch der Komplikationen, ist die Regel.

Diagnostik. Suspekt ist die Konstellation: Kratzwunde, regionale Lymphknotenschwellung und Katzenkontakt. Erregeridentifizierung im Biopsiematerial mittels PCR. Serodiagnose mit spezifischem Antikörpertest.

Therapie. Ciprofloxacin, Doxycyclin und Erythromycin. Bei systemischen Manifestationen und Enzephalitis ist Gentamicin i.v. effektiv.

Bazilläre Angiomatose

Erreger. Bartonella quintana (Überträger Kleiderläuse) und B. henselae (Überträger Katzen).

Epidemiologie. Vorkommen fast nur bei HIV-Infizierten (>90%). Ausnahmen betreffen Patienten mit anderen zellulären Immundefekten. Ganz wenige sind immunkompetent.

Klinik.
Kutane vaskuläre Läsionen: Werden von beiden Erregern verursacht. Frühveränderungen sind einzelne oder zahlreiche stecknadelkopfgroße hellrote Papeln, die zu exophytischen Knoten mit einer Breite zwischen 1 mm und mehreren Zentimetern anwachsen und ulzerieren können. Vom Kaposi-Sarkom nur feingeweblich zu unterscheiden. **Histologie:** Lobuläre Proliferation von Kapillaren mit vergrößerten epitheloidzellig geformten Endothelien. Zwischen den Gefäßen Leukozytenansammlungen. Es fehlen die Spindelzellen des Kaposi-Sarkoms.

Subkutane Knoten: Werden nur von B. quintana verursacht. Tief subkutan unter normaler Hautoberfläche gelegene vaskuläre Knoten, die in den Knochen eindringen und osteolytisch wirken können.

Bazilläre Peliosis: Disseminierte Infektion mit B. henselae, bei der hauptsächlich in Leber (Peliosis hepatis) Milz und Lymphknoten vaskuläre Läsionen entstehen: Zystische mit Endothel ausgekleidete, blutgefüllte Räume von wenigen Millimeter Durchmesser, umgeben von fibromyxoidem Stroma, eingestreuten Leukozyten und gramnegativen Bakterienhaufen. Die Leber kann druckempfindlich werden. Hautveränderungen bestehen in den disseminierten Fällen meistens nicht. Persistierendes Fieber, Nachtschweiß, Abgeschlagenheit und Gewichtsverlust gehören zum Krankheitsbild.

Diagnostik. Histopathologischer Befund. Erregeranzüchtung aus dem Gewebe oder Blut, Differenzierung mittels PCR.

Therapie. Erythromycin p.o. (4-mal tgl. 500 mg). Wirksam sind auch Azithromycin und Norfloxacin. Behandlungsdauer 4 Wochen und länger, je nach Rezidivneigung.

10.2.13 Legionellose

Erreger. In 90% der Fälle Legionella pneumophila, ein gramnegativer Bazillus aus der Familie der Legionellaceae mit über 14 Serotypen, von denen 3 (1, 4, 6) die meisten humanen Infektionen verursachen. Auf den Typ 1 entfallen allein 80% der Erkrankungen. Zweithäufigster Erreger ist die Spezies Legionella micdadei aus derselben Familie, die insgesamt 41 Spezies um-

fasst. Legionellen überleben unter diversen Umweltbedingungen, in kaltem Wasser über 5 Jahre. Sie wurden spät entdeckt, weil ihre Färbung und Züchtung besondere Techniken erfordert.

Epidemiologie. Die Legionärskrankheit wurde erstmals 1976 bei ihrem Ausbruch unter den Teilnehmern der American Legion Convention in einem Hotel von Philadelphia beobachtet und erhielt daher ihren Namen. Bei dieser Endemie kam es zu 179 Erkrankungen mit 28 Todesfällen. Inzwischen hat sich gezeigt, dass bis zu 15% der ambulant erworbenen und viele nosokomiale Pneumonien durch Legionellen verursacht werden. Keimreservoire sind Klimaanlagen, Schlamm von Gewässern, Wasserbehälter von Kühltürmen, Leitungsnetze der Trinkwasserversorgung und Whirlpoolbäder. Verunreinigungen des Wassers mit Algen und Amöben begünstigen das Wachstum der Legionellen, da sich die Bakterien in den Einzellern vermehren.

Ansteckungsmodus: Inhalation kontaminierter Aerosole oder Mikroaspiration kontaminierten Wassers (z.B. über nasogastrale Sonden). Auch das Eindringen kontaminierten Wassers in Operationswunden kann zur Infektion führen. Das Erkrankungsrisiko wird durch Zigarettenrauchen und chronische Bronchitiden (Lähmung oder Verlust der Zilien) sowie durch Immunsuppression erhöht. Zu nosokomialen Infektionen disponieren hauptsächlich Patienten mit Organtransplantationen und Eingriffen an Kopf und Hals (Aspirationsgefahr).

Klinik.

Inkubationszeit: 2–10 Tage.

Symptome: Das Krankheitsspektrum reicht von mildem Husten mit leichtem Fieber bis zu Stupor, respiratorischer Insuffizienz und Multiorganversagen. **Hauptmanifestation** ist eine **Pneumonie,** die mit hohem Fieber (oft >40 °C), Schüttelfrost, Husten, Tachypnoe und Pleuraschmerzen beginnt und den Allgemeinzustand stark beeinträchtigt. Die Auskultation der Lunge ergibt Rasselgeräusche, jedoch kein Bronchialatmen, die Perkussion keine Dämpfungsbezirke. Pleuraergüsse treten bei 30% der Patienten auf. Das Sputum ist spärlich, enthält reichlich Leukozyten, aber keine mit der Gramfärbung sichtbar zu machenden Bakterien, was auf eine atypische Pneumonie hinweist. Das Röntgenbild zeigt Rundherde und interstitielle Infiltrate, in schweren Fällen auch Einschmelzungen, die zu Hämoptysen führen.

Bei 20%–40% der Patienten treten starke **wässrige Diarrhöen** auf. Durch die damit verbundenen Flüssigkeits- und Salzverluste kommt es zu Leibschmerzen und zur Hyponatriämie. Seltenere, durch hämatogene Dissemination entstehende **Komplikationen** sind Sinusitis, Pankreatitis, Peritonitis und Pyelonephritis.

Häufigster **extrapulmonaler Krankheitsherd** ist das **Herz.** Beobachtet wurden Myokarditis, Perikarditis, Postkardiotomiesyndrome und Klappenprothesenendokarditis. Die Keimverschleppung dürfte in diesen Fällen direkt in die postoperative Sternalwunde oder über Mediastinumkatheter erfolgen, denn eine Pneumonie ist meistens nicht evident.

Diagnostik. Verdachtsmomente: Fieber >40 °C, Diarrhöen, negatives Sputum bei Gramfärbung, Hyponatriämie, mit Legionellen kontaminiertes Wasserversorgungssystem, Symptombeginn 10 Tage nach Klinikentlassung, kein Ansprechen auf Penicillin oder Cephalosporine.

Erregernachweis: Anzüchtung aus dem Sputum auf Spezialnährböden, direkte Anfärbung mit fluoreszierenden Antikörpern. Schnelltest auf L.-pneumophilia-Antigen (Serotyp 1) im Urin mittels Radioimmunassay oder ELISA (Sensitivität 70%, Spezifität annähernd 100%).

Serologie: Anstieg des Antikörpertiters im Verlauf auf über 1:128.

Therapie.

Mittel der Wahl: Azithromycin (500 mg/Tag p.o. oder i.v., doppelte Dosis am 1. Tag). Behandlungsdauer 10–14 Tage. Mit dieser Behandlung werden bei unsicherer Diagnose auch mögliche andere Pneumonieerreger (Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae) eliminiert. Ebenfalls wirksam sind Clarithromycin, Roxithromycin und Erythromycin.

> **Bei Patienten mit einem Transplantat gibt man Ciprofloxacin, weil die Makrolide mit den immunsuppressiven Medikamenten interferieren.**

In jedem bedrohlich fortgeschrittenen Fall ist zusätzlich Rifampin (oral oder i.v.) indiziert. Bei frühzeitiger Behandlung haben immunkompetente Patienten eine niedrige Letalität. Bei nosokomialen Pneumonien kann diese 30% erreichen.

Prophylaxe. Kontrolle auf Legionellenbefall, gegebenenfalls Desinfizierung der Wasserversorgungssysteme etc., besonders in Kliniken, Hotels und Heimen.

10.2.14 Pertussis (Keuchhusten)

Erreger. Bordetella pertussis, ein gramnegativer Bazillus. Er haftet und vermehrt sich selektiv auf dem Flimmerepithel des Respirationstraktes ohne in die Zellen und die Blutbahn einzudringen. Toxine des Erregers lähmen die Zilien und zerstören die Zellen des Epithels. Bekannt sind einige Virulenzfaktoren, die bei der Infektion auch als Antigene wirken:

- **Filamentöses Hämagglutinin:** Lokalisiert an den Fimbrien der Bakterienoberfläche, vermittelt die Adhärenz am Epithel.
- **Pertactin:** Adhärenzfaktor an der Bakterienaußenwand.
- **Trachea-Zytotoxin:** Beim Bakterienzerfall freigesetztes Endotoxin, ein Letalfaktor für das Zilienepithel.
- **Pertussistoxin:** Ein Exotoxin, das als Ribosyltransferase in den Zielzellen einen Anstieg des cAMP bewirkt.
- **Invasive Adenylatzyklase:** Ein Exotoxin , das in Zellen eingeschleust cAMP vermehrt. Hemmt die Aktivität der Makrophagen.

Ein nicht identifizierter Faktor hemmt die Migration der Lymphozyten aus der Blutbahn in die lymphatischen Organe und induziert dadurch eine starke Lymphozytose. Die Pathogenese des paroxysmalen Hustens ist nicht geklärt. Antikörper gegen das Pertussistoxin schwächen ihn jedoch ab.

Epidemiologie. Verbreitung weltweit, vor allem in dicht bevölkerten Gegenden. Einziges Erregerreservoir ist der Mensch. Etwa 80% der Infizierten erkranken manifest. Die Durchseuchung erfolgt hauptsächlich im frühen Kindesalter. In den USA betrug die Inzidenz vor Einführung der Schutzimpfung 150 Fälle auf 100.000 Einwohner pro Jahr. Danach sanken Morbidität und Mortalität um mehr als 99%. Nachlassende Durchseuchung und Immunitätsverlust im Alter haben den Anteil der Erwachsenen unter den Pertussisfällen erhöht. Viele Erwachsene bleiben zwar oligo- oder asymptomatisch, sind aber Überträger der Infektion.

Klinik.
Inkubationszeit: 5–14 Tage.

Stadium catarrhale: Unwohlsein, Schnupfen, leichter trockener Husten, gesteigerte Tränensekretion, subfebrile Temperaturen. Dauer 1–2 Wochen.

Stadium convulsivum: Paroxysmaler Husten mit 10–25 Anfällen in 24 Stunden, die den Schlaf unterbrechen. Ablauf des typischen Anfalls: 10–30 schnell aufeinander folgende Hustenstöße (Stakkato-Husten), unterbrochen von weithin hörbaren keuchenden Inspirationen; auf der Höhe des Anfalls im Exspirium kurze Apnoephase mit Zyanose durch Krampf der Glottis- und Bronchialmuskulatur; danach plötzliches Anfallsende mit einer lang gezogenen pfeifenden Inspiration, häufig gefolgt von Erbrechen und dem Herauswürgen eines zähen, glasigen Sputums. Fieber tritt in der Regel nicht auf. Dauer 2–4 Wochen.

Stadium decrementi: Zahl und Intensität der Hustenanfälle nehmen im Laufe einiger Wochen allmählich ab, so dass sich eine Gesamtdauer der Erkrankung von 6–8 Wochen ergibt.

Komplikationen: Sekundäre Pneumonien mit Pneumokokken oder Haemophilus, besonders im Säuglingsalter. Häufig Otitis media. Selten Enzephalopathie unklarer Genese als Spätkomplikation.

Diagnostik. Hinweise auf Umgebungserkrankungen, Hustentyp mit Erbrechen. Absolute Lymphozytose ($10–30\times10^3/mm^3$ und höher). Erregernachweis im Nasen- oder Rachenabstrich mit einem Spezialtupfer, zunehmend auch durch Erfassung von Erreger-DNA mittels PCR. Positive Ergebnisse mit beiden Methoden nur im katarrhalischen Stadium. Nach der 2. Krankheitswoche kann die noch nicht überall eingeführte Antikörperbestimmung zur Diagnose führen.

Therapie. Eradikation des Erregers mit Erythromycin (1–2 g/Tag in 3 Dosen für 7–14 Tage) oder Azithromycin (500 mg/Tag für 5 Tage) schwächt die Erkrankung bei Behandlungsbeginn im katarrhalischen Stadium ab. Reduziert wird der Schweregrad auch, wenn Antibiotika erst nach 2 Wochen gegeben werden. Schwere Fälle erfordern Hospitalisierung (O_2-Zufuhr, künstliche Beatmung, Hydratation). Isolierung und Mundschutz für Pflegepersonen bis zu 5 Tagen nach Einleitung der Erythromycintherapie, bei unbehandelten Patienten für 3 Wochen. Antitussiva sind weitgehend unwirksam. Das Gleiche gilt für Glukokortikoide und Betaadrenergika. Letalität 0,2%.

Prophylaxe.
Chemoprophylaxe: Bei gefährdeten Kontaktpersonen mit Erythromycin (40–50 mg/kg/Tag, geteilt in 3 Einzeldosen) für 14 Tage.

Aktive Immunisierung: Kombiniert gegen Pertussis, Diphtherie und Tetanus mit DPT-Impfstoff (enthält inaktivierte ganzzellige Suspension von B. pertussis). Grundimmunisierung am Beginn des 3. Lebensmonats mit 3×0,5 ml im Abstand von jeweils 4 Wochen, Auffrischung mit 0,5 ml nach 1 Jahr. Nebenwirkungsärmer sind selektive oder kombinierte Vakzine aus azellulären Pertussisfraktionen (Acel-Imune®, Acel-P®).

10.2.15 Salmonellosen

Typhus

Erreger. Salmonella typhi, ein gramnegativer, fakultativ anaerober, durch Geißeln beweglicher Bazillus der Spezies S. enterica (Subspezies enterica, Serogruppe D). Er trägt ein somatisches O-Antigen, ein H-Geißelantigen und ein Kapselantigen Vi, das die Komplementaktivierung und Bakteriolyse auf dem alternativen Weg verhindert.

Epidemiologie. S. typhi ist ausschließlich humanpathogen. Dauerausscheider und subklinisch Infizierte bilden das Erregerreservoir. Der Typhus befällt weltweit über 1 Million Mensch pro Jahr. Die Inzidenz verhält sich umgekehrt zum Entwicklungsstand des Landes. Sie ist in Nordeuropa und den USA sehr niedrig. Dort entfallen die meisten Erkrankungen auf Reisende aus Endemiegebieten (Süd- und Südostasien, Mexiko, Peru, Ägypten, Chile). Infektionsquellen sind fäkal kontaminierte Nahrungsmittel (Milch, Milchprodukte, Speiseeis, Austern) oder kontaminiertes Wasser (Eiswürfel). Zur Infektion sind erheblich weniger Erreger notwendig als bei den Enteritis-Salmonellen. Ein Teil der Erreger wird im sauren Magensaft zerstört. Anazide Personen sind deshalb anfälliger.

Klinik.
Inkubationsstadium: Dauer 7–10 Tage. Haftung der Typhusbazillen an der Dünndarmwand. Passage des Epithels durch die M-Zellen über den Peyer-Plaques. Aufnahme in die Makrophagen der Peyer-Plaques und der Lymphfollikel der Schleimhaut. Vordringen der nicht phagozytierten Erreger in die Mesenteriallymphknoten, wo ein Teil von Makrophagen festgehalten wird.

Die übrigen gelangen über den Ductus thoracicus in die Blutbahn, aus der sie von den Makrophagen diverser Organe komplett aufgenommen werden. Die flüchtige Bakteriämie mit relativ wenigen Erregern verläuft asymptomatisch. Danach findet in den generalisiert befallenen Makrophagen eine starke Vermehrung der Typhusbazillen statt. Sie verläuft unbehindert und ohne Entzündungserscheinungen, da die Makrophagen noch nicht durch T-Lymphoyzten zur Bakteriolyse aktiviert sind. Die Inkubationszeit endet, wenn bakterienbeladene Makrophagen absterben und die Erreger in großer Menge ins Blut eingeschwemmt werden.

Generalisationsstadium: Dauer 1–2 Wochen. Während der zweiten Bakteriämie siedeln sich die Typhusbazillen in verstärktem Maße in den Makrophagen von Leber, Milz, Knochenmark, quergestreifter Muskulatur, Herz, Gehirn, Haut, Nieren, Gallenblase und erneut in den Peyer-Plaques des Dünndarms an. Zugleich beginnt die immunologische Abwehrreaktion vom zellulären Typ, bei der antigenpräsentierende Makrophagen mit antigenspezifischen T-Helferzellen in Reaktion treten. Die Makrophagen erlangen dadurch die Fähigkeit, die phagozytierten Erreger zu lysieren. Außerdem sondern sie und die aktivierten T-Lymphozyten diverse Zytokine ab, die zusammen mit Bakterientoxinen eine schwere Entzündungsreaktion induzieren und längere Zeit in Gang halten. Auch die humorale Abwehrreaktion mit Antikörpern gegen die Antigene H und O setzt ein und trägt dazu bei, dass die Typhusbazillen gegen Ende des Generalisationsstadiums aus dem zirkulierenden Blut verschwinden. Sie sammeln sich aber in der Gallenblase an, vermehren sich dort und werden mit der Galle im Stuhl ausgeschieden. Bei der Darmpassage dringen die Erreger erneut in die Peyer-Plaques und die intestinalen Lymphknoten ein, die jetzt aber zu einer immunologischen Abwehrreaktion präpariert sind.

Klinische Symptome: In der ersten Krankheitswoche treppenförmiger Temperaturanstieg auf 40 °C, der in eine Kontinua mit relativer Bradykardie übergeht. Dabei heftigster Kopfschmerz als auffälligste Begleiterscheinung. Hinzu kommen Leibschmerzen, Obstipation, Husten, Gliederschmerzen, Inappetenz und starkes Krankheitsgefühl. Vom 4. Tag an ist das Sensorium getrübt. Durchfall tritt selten auf. Milz und Leber sind in knapp 30% der Fälle vergrößert.

Stadium der Organmanifestationen: Es beginnt nach voller Aktivierung der Immunantwort und ist durch lokale, an die infizierten Makrophagen gebundene entzündliche Abwehrreaktionen gekennzeichnet, die in verschiedenen Organen auftreten, vor allem in der Darmwand. Als typische Läsionen entwickeln sich Granulome (sog. Typhome), die aus Makrophagen und Lymphozyten bestehen. Während die Blutkulturen steril werden, gelingt der Erregernachweis im Stuhl.

Klinische Symptome: Fieber und Benommenheit dauern in unbehandelten Fällen an. Nach dem 9. Tag erscheinen auf der Haut der meisten Kranken die **charakteristischen blassroten Roseolen.** Sie sind hauptsächlich am Stamm lokalisiert und repräsentieren bakterienhaltige Embolien in den Kapillarschlingen. Der initialen Obstipation folgen in der 3. Woche nicht selten erbsbreiartige Durchfälle. Die häufigsten **Komplikationen** sind eine **Cholezystitis, Darmblutungen** und **perforierte Ulzera im Bereich der Peyer-Plaques.** Ferner kann es zur Hepatitis, Meningitis, Myokarditis, Bronchopneumonie, Parotitis, Nephritis, Arthritis und zur Osteomyelitis kommen. Bei Patienten mit Immunschwäche, verläuft die Krankheit besonders schwer.

Rückbildungsstadium: Beginn ab der 4. Woche, Dauer 1–2 Wochen. Die Infektion ist beherrscht. Granulome und Entzündungsreaktionen bilden sich schrittweise zurück.

Klinische Symptome: Lytischer Temperaturabfall, Aufhellung des Sensoriums, Rückgang der Leber und Milzschwellung, aber noch Blutungs- und Thrombosegefahr. Die anschließende Rekonvaleszenz zieht sich noch einige Wochen hin. Häufige Spätfolgen sind Muskelschwäche und Haarausfall.

Rezidive: Vor Einführung der Antibiotika betrug die Rückfallquote nach mehrwöchigem fieberfreiem Intervall 5%. Heute kommen Rezidive nur noch nach unzureichender antibiotischer Behandlung vor. Sie beginnen mit einem neuen Generalisationsstadium, gefolgt von Organmanifestationen, verlaufen aber leichter als die Erstinfektion. In der Regel hinterlässt der Typhus volle Immunität.

Diagnostik.

Klinisch: Suspekt ist die Kombination hohes Fieber, intensiver Kopfschmerz, Benommenheit, Leibschmerzen, belegte Zunge, Husten und Rasselgeräusche über beiden Lungen. Dazu kommen im Verlauf die Roseolen.

Bakteriologisch: Diagnostisch beweisend ist der Erregernachweis im Blut, außerhalb von Endemiegebieten auch eine positive Stuhlkultur. Die Blutkultur ist in den ersten 7–10 Tagen in 80% der Fälle positiv, in der dritten Woche nur halb so oft. Etwas höher ist die Trefferquote von Knochenmarkkulturen, vor allem bei antibiotisch vorbehandelten Patienten. Die Stuhlkulturen sind bis zum Ende der 2. Woche nur selten, in der 3. und 4. Woche jedoch meistens positiv und können es über mehrere Wochen bleiben. Auch Urinkulturen werden positiv, wenn auch seltener. Die Quote der Dauerausscheider, bei denen die Typhusbazillen aus der Gallenblase stammen, beträgt 2–6%. Sie sind klinisch gesund, jedoch eine gefährliche Infektionsquelle für die Allgemeinheit, da die Bazillenausscheidung unbemerkt viele Jahre dauern kann.

Serologisch: Die Bestimmung der Antikörper gegen H- und O-Antigene von S. typhi mit dem Agglutinationstest nach Widal ergibt bei typischen Fällen im Krankheitsverlauf einen mehr als 4fachen Titeranstieg, der aber bei geschwächten Personen ausbleiben kann. Konstant erhöhte Titer sind nicht zu verwerten. Sie kommen nach Impfung und in Endemiegebieten auch bei Gesunden vor. Eine positive Blut- oder Stuhlkultur macht die Widal-

Reaktion überflüssig. Steigende Titer stützen die Diagnose, wenn der Erregernachweis wegen Vorbehandlung nicht mehr gelingt.

Laborchemisch: Die viel zitierte Leukopenie kommt nur bei einer kleinen Minderheit der Patienten vor und ist kein charakteristisches Typhussymptom. Meistens liegt die Leukozytenzahl zwischen 4000 und 11.000/mm^3.

Prophylaxe.
Allgemeine Maßnahmen: Erfüllung der Hygienevorschriften bei der Nahrungsmittelgewinnung, Nahrungsmittelverteilung sowie bei der Wasserversorgung und Abwasserbeseitigung. Isolierung Erkrankter und Erkrankungsverdächtiger im Krankenhaus. Ausscheider dürfen in gefährdeten Betrieben nicht beschäftigt werden, bis 3 Stuhlproben, im Abstand von 3 Tagen entnommen, negativ sind.

Für jeden Verdachts-, Erkrankungs- und Todesfall an Typhus sowie für jeden Dauerausscheider besteht gesetzliche Meldepflicht.

Aktive Schutzimpfung: Die beste Wirksamkeit haben die oral zu applizierenden Vakzine aus lebenden Mutanten des Typhuserregers. Man gibt von dem Impfstoff Typhoral L eine Kapsel an den Tagen 1, 3 und 5 eine Stunde vor der Mahlzeit. Nebenwirkungen treten sehr selten auf und sind gering. Erzielt wird ein 95%iger Impfschutz, der mindestens 3 Jahre anhält.

Therapie. Das Mittel der Wahl ist Ciprofloxacin. Man gibt über 14 Tage 2-mal tgl. 200 mg i.v. oder 2-mal tgl. 500 mg per os. Dauerausscheider erhalten für 30 Tage 2-mal tgl. 500 mg per os. Pflegerisch sind Bettruhe und Überwachung des Wasser- und Salzhaushalts erforderlich. Das Fieber fällt bei erfolgreicher Therapie nicht abrupt, sondern im Laufe mehrere Tage allmählich ab. Die Letalität ist durch die Antibiotika von 15 auf 1% gesunken.

Paratyphus A, B und C

Erreger. S. paratyphi A, S. paratyphi B und S. paratyphi C, gramnegative, fakultativ anaerobe Bazillen, die der Spezies S. enterica (Subspezies enterica, Serogruppen A, B und C) angehören. Wie S. typhi sind es ausschließlich humanpathogene Erreger typhöser Salmonellosen.

Epidemiologie. Erregerreservoir ist der Mensch. Alle 3 Formen des Paratyphus kommen erheblich seltener vor als der Typhus und können asymptomatisch verlaufen. Paratyphus A und C sind überwiegend in warmen Ländern (Balkan, Südrussland, Orient, Indien, Südostasien, Afrika) anzutreffen, gelegentlich auch bei Urlaubsheimkehrern. Der Paratyphus B ist häufiger als die beiden anderen Formen. Sein Verbreitungsgebiet deckt sich mit dem des Typhus.

Infektionsquelle und Ansteckungsmodus: Sind die gleichen wie beim Typhus. Der Paratyphus C hinterlässt kaum Dauerausscheider. Er tritt meistens im Gefolge von Tropenkrankheiten (Malaria, Amöbenruhr, Rückfallfieber) auf, wahrscheinlich durch Aktivierung einer latenten Infektion, und manifestiert sich in der Hälfte der Fälle nicht als typhöses Fieber, sondern als septisch verlaufende Enteritis.

Klinik. Die Inkubationszeit ist mit 4–5 Tagen kürzer als beim Typhus. Die Infektion durchläuft zwar die gleichen Stadien, jedoch in abgeschwächter Form. Ulzerationen und Nekrosen der Darmschleimhaut sind seltener, dementsprechend auch Blutungen und Perforationen. Abweichend vom Typhus geht das Stadium der Organmanifestation oft mit einem ausgeprägten entzündlichen Darmkatarrh einher, der auf den Magen übergreifen kann. Das Exanthem tritt seltener auf, aber mit größeren, dichter gesäten Effloreszenzen, die sich nicht nur am Stamm, sondern auch im Gesicht und an den Extremitäten ausbreiten. Rezidive und langfristige Dauerausscheidung kommen weniger häufiger vor. Die Letalität ist deutlich niedriger.

Diagnostik. Erregernachweis im Blut und im Stuhl wie beim Typhus. Auch die Widal-Reaktion wird positiv.

Therapie. Wie beim Typhus. Die Typhus-Vakzine bieten gegen Paratyphusinfektionen nur einen partiellen Schutz.

Enteritische Salmonellosen

Erreger. Zahlreiche Salmonellen der Spezies S. enterica (Subspezies enterica), die unterschiedlichen Serogruppen angehören und jeweils definierte Muster der O- und H-Antigene aufweisen. Am häufigsten sind S. enteritidis (Bazillus Gaertner) und S. typhimurium (Bazillus Breslau). Sie verursachen keine typhusähnlichen Allgemeininfektionen, sondern selbstlimitierende akute Enteritiden, in 5% der Fälle auch septische Zustandsbilder und extraintestinale Begleitinfektionen.

Epidemiologie. Erregerreservoir sind Mensch und Tier. Als tierische Wirte kommen sowohl wild lebende als auch Nutz- und Haustiere, sogar Amphibien und Reptilien in Frage.

Infektionsquelle: In erster Linie mit Ausscheidungen infizierter Tiere **kontaminierte Nahrungsmittel**, hauptsächlich Fleisch, Geflügel, Milch, Milchprodukte und Eier. Begünstigt werden epidemische und endemische Ausbrüche durch Massentierhaltung, zentrale fabrikmäßige Lebensmittelproduktion und Gemeinschaftsverpflegung (z.B. in Hotels, Kindertagesstätten, Kantinen, Altersheimen, Kliniken, Flugzeugen). So erkrankten 1994 in den USA über 200.000 Personen an kontaminierter Eiscreme eines Herstellers, dem das pasteurisierte Vorprodukt in Tankwagen geliefert worden war, die kurz vorher nicht pasteurisiertes Flüssigei transportiert hatten. Salmonellen überleben in getrockneten und tiefgefrorenen Nahrungsmitteln und vermehren sich bei Temperaturen über 4 °C schnell. Die Infektionsdosis kann erstaunlich niedrig sein. Bei der zitierten Salmonelleninfektion durch Speiseeis betrug sie 6 Keime in 65 g. Übertragungen von Mensch zu Mensch kommen durch infiziertes Küchenperso-

nal, bei Kleinkindern wohl auch durch Schmierinfektionen zustande. Obwohl meldepflichtig, werden die enteritischen Salmonellosen wegen ihres gewöhnlich leichten Verlaufes nur unvollständig erfasst. In Deutschland ist pro Jahr mit mehreren hunderttausend Fällen zu rechnen.

Klinik.

Inkubationszeit: Dauer 1–2 Tage. In Phagosomen passieren die Enteritis-Salmonellen das Epithel des unteren Dünndarms ohne es zu zerstören. Sie vermehren sich in den Makrophagen der Lamina propria und induzieren, anders als die Typhus-Salmonellen, sofort eine lokale entzündliche Abwehrreaktion, die zusammen mit Erregertoxinen zu Störungen der Elektrolyt- und Wasserrückresorption und damit zu Diarrhöen führt. Eine flüchtige Bakteriämie ist nur in 5–40% der Fälle zu registrieren.

Enteritische Symptome: Plötzlich einsetzender Durchfall, oft von Übelkeit, Erbrechen und mäßigem Fieber begleitet. Leibkrämpfe können sofort oder erst infolge größerer Flüssigkeitsverluste auftreten. Kleinkinder und alte Patienten erleiden nicht selten eine gefährliche Dehydratation. In der Regel hören die Diarrhöen nach einigen Tagen auch ohne spezifische Therapie auf.

10

Extraintestinale Manifestationen: Sie stellen seltene Komplikationen der Salmonelleninfektion dar, die hauptsächlich vorgeschädigte oder immunsupprimierte Patienten betreffen und bei besonders aggressiven Serotypen vorkommen. Zu nennen sind Sekundärinfektionen infrarenaler Aortenaneurysmen, Endokarditiden, Cholezystitiden, Harnwegsinfektionen, Pneumonien mit Empyemen, Meningitiden, Arthritiden und Osteomyelitiden. Infektionen mit S. cholerae suis und S. Dublin können ohne vorausgehende Diarrhöe zu einer Sepsis mit systemischen Komplikationen führen.

Diagnostik. Erregernachweis im Stuhl, bei septischem Verlauf auch im Blut. Da keine Immunität entsteht, entfallen serologische Untersuchungen.

Therapie. Ruhigstellung des Darmes mit Loperamid (Imodium®). Beseitigung des Brechreizes mit Dimemhydrat (Vomex A®) oder Meclocin (Bonamine®). Danach orale Flüssigkeitssubstitution. Nötigenfalls Kochsalzinfusionen. Antibiotikum der Wahl ist Ciprofloxacin (3-mal tgl. 250 mg p.o.), das bis zu 2 Tagen nach Sistieren der Diarrhö einzunehmen ist und eine Dauerausscheidung verhindert. Bei rein enteritischer Verlaufsform ist es entbehrlich, bei extraintestinalen Manifestationen jedoch obligatorisch.

Prävention. Nahrungsmittel, insbesondere Fleisch, Eier oder Backwaren gut abkochen bzw. erhitzen und danach nicht längere Zeit bei Raumtemperaturen aufbewahren. Aufgetautes Fleisch oder Geflügel sofort kochen oder braten. Im Erkrankungsfall Infektionsquelle nach Möglichkeit eruieren.

10.2.16 Shigellose (Bakterienruhr)

Erreger. Shigellen, ausschließlich humanpathogene, gramnegative, unbewegliche Bakterien aus der Familie der Enterobacteriaceae. Die Gattung umfasst 4 Spezies: Shigella dysenteriae, Shigella flexneri, Shigella boydii und Shigella sonnei. Die Shigellen sind eng mit Escherichia coli verwandt. Ihre Virulenzfaktoren werden teils durch das Bakterienchromosom, teils durch ein großes Plasmid kodiert, das sie mit enteroinvasiven E. coli (EIEC) gemeinsam haben.

Shigellen werden mit der Nahrung aufgenommen, vermehren sich im Dünndarm und dringen in die Epithelzellen der Kolonschleimhaut ein. Im Kolonepithel proliferieren sie weiter und breiten sich lateral von Zelle zu Zelle aus. Einige Erreger gelangen durch die M-Zellen des Epithels in die Lamina propria und induzieren hier eine Entzündung mit neutrophiler Infiltration, die der Erregerausbreitung im Epithel Vorschub leistet. Das befallene Epithel wird zerstört. Es entstehen ausgedehnte flache Schleimhautulzerationen mit einem Exsudat, das abgestoßene Epithelzellen, neutrophile Leukozyten und Erythrozyten enthält. Aus verfestigtem Schleim können sich über den Geschwüren Pseudomembranen bilden. **Shigellae dysenteriae** verursachen die **schwersten Formen** der Shigellose, da sie als einzige Shigellen ein Ektotoxin absondern, das Zellen absterben lässt. Shigellatoxin spaltet die ribosomale RNA und schaltet damit die Proteinsynthese der Zelle aus. Es greift auch Endothelzellen an und ist für die **mikroangiopathischen Manifestationen** der Sigellose dysenteriae verantwortlich. Das gleiche Toxin bilden die enterohämorrhagischen Stämme von E. coli (EHEC), die ähnliche Komplikationen hervorrufen.

Epidemiologie. Shigellen kommen weltweit vor, am häufigsten in den Entwicklungsländern, wo viele Kinder unter 5 Jahren an der Shigellenruhr sterben. Schlechte hygienische Bedingungen beim Zusammenleben auf engem Raum, z.B. in Lagern, Kasernen, Kindergärten und Pflegeheimen begünstigen die Ausbreitung. Erregerreservoir sind erkrankte Personen oder Dauerausscheider.

Übertragungsmodus: Schmierinfektion von Mensch zu Mensch durch verunreinigte Finger oder Gegenstände, fäkale Kontamination von Speisen und Getränken, auch durch Fliegen. Es genügt eine Infektionsdosis von 10–200 Bakterien. Die Krankheit hinterlässt Immunität durch Antikörper der Klasse IgA.

Klinik. In einer Studie an Freiwilligen, die mit 10.000 Keimen von S. flexneri Typ 2a infiziert wurden, blieben 25% der Teilnehmer symptomlos, 25% bekamen für 1–2 Tage Fieber, 25% Fieber und eine selbstlimitierte wässerige Diarrhö, aber nur 25% Fieber und eine wässerige Diarrhö, die in eine Dysenterie mit blutig-schleimigen Durchfällen überging.

Inkubationszeit: 1–4 Tage.

Symptome: Beginn mit Fieber, kolikartigen Leibschmerzen und wässrigen Diarrhöen, die bei voller Ausprägung des Krankheitsbildes in eine Dysenterie mit gehäuften (10–30 pro Tag)

kleinvolumigen, blutig-schleimigen Entleerungen und heftigen Tenesmen übergehen. **Endoskopie:** Hämorrhagien und fokale Ulzerationen in der stark geröteten, Schleim sezernierenden Kolonschleimhaut. Am stärksten ist das distale Kolon befallen.

Lokale Komplikationen: Rektumprolaps, proteinverlierende Enteropathie, toxisches Megakolon, Kolonperforation mit Peritonitis.

Extraintestinale Komplikationen:

- **Sepsis:** kommt bei geschwächten Individuen in Entwicklungsländern vor, besonders bei Kindern unter 1 Jahr. Erhöht die Letalitätsrate.
- **Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS):** Verursacht durch S. dysenteriae (auch durch enterohämorrhagische Stämme von E. coli). Das Ektotoxin dieser Erreger schädigt die Endothelzellen der Glomeruluskapillaren, eventuell auch der Arteriolen und kleinen Arterien. Durch Freisetzung des v.-Willebrand-Faktors kommt es zu Gefäßverschlüssen durch Plättchenthromben. Fibrinfäden fragmentieren die zirkulierenden Erythrozyten und bewirken so eine intravasale Hämolyse. Wahrscheinlich werden die Erythrozyten auch direkt durch das Toxin lädiert. Das Krankheitsbild kann als eine lokale, auf die Niere begrenzte Variante der thrombotischen thrombopenischen Purpura aufgefasst werden.
  Vorkommen: Hauptsächlich bei Kindern unter 2 Jahren. **Symptome:** Beginn gegen Ende der ersten Krankheitswoche, wenn die Dysenterie bereits abklingt, mit Leibschmerzen, Erbrechen, Hämatokritabfall und Hämoglobinurie. Schnell folgt ein Nierenversagen mit Oligurie oder Anurie und Azotämie. Die Thrombozyten fallen auf 30.000–100.000/mm^3, die Leukozyten steigen stark an.
- **Reiter-Syndrom:** Reaktive Arthritis nach Infektion mit Stämmen von S. flexneri und S. dysenteriae. Bei Patienten mit dem Histokompatibilitätsantigen HLA-B27 kommt die komplette Reiter-Trias vor (► Kap. 9.1.3).

Diagnostik. Ein klinischer Verdacht besteht nicht nur bei blutig-schleimigen, sondern auch bei wässerigen Durchfällen.

Erregernachweis: Anzüchtung im frisch entnommenen Stuhl oder Rektalabstrich. Mikroskopisch sieht man reichlich Granulozyten und Blut, auch Shigellen, die aber nicht von anderen stäbchenförmigen Bakterien zu unterscheiden sind. Das Shigellatoxin lässt sich mit der Polymerase-Kettenreaktion schon innerhalb von 3 Stunden nachweisen. Serologische Untersuchungen werden nur im Rahmen epidemiologischer Studien benötigt.

Es besteht Meldepflicht!

Therapie.

Allgemeine Maßnahmen: Isolierung im Krankenhaus, möglichst mit eigener Toilette. Schutzkleidung des Pflegepersonals. Händedesinfektion nach Berührung des Kranken. Desinfektion der vom Kranken benutzten Gegenstände.

Antibiotika: Verkürzen die Krankheitsdauer und die Phase der Erregerausscheidung. Erwachsene erhalten Ciprofloxacin, Kinder Co-trimoxazol für mehrere Tage. Bei flüchtiger wässeriger Diarrhö durch S. sonnei sind Antibiotika entbehrlich.

Motilitätshemmende Mittel: Diphenoxylat oder Loperamid (Imodium®) nur unter antibiotischer Therapie zulässig.

In der dysenterischen Phase wegen Verzögerung der Erregerausscheidung kontraindiziert.

Maßnahmen gegen das hämolytisch-urämische Syndrom: Flüssigkeitsbeschränkung bei Oligurie, nötigenfalls Dialyse. Gegen die Anämie Infusion von Erythrozytenkonzentraten. Letalität 5%.

Maßnahmen gegen Wasser und Salzverluste: Orale Rehydratation mit einer Lösung, die pro Liter 20 g Glukose, 3,5 g Natriumchlorid, 2,5 g Natriumbikarbonat und 3,5 g Kaliumchlorid enthält.

10.2.17 Escherichia-coli-Infektionen

Erreger. Escherichia coli, gramnegative, begeißelte Bakterien mit O- und H-Antigenen aus der Familie der Enterobacteriaceae. Nach ihren infektiösen Eigenschaften sind 2 Hauptgruppen zu unterscheiden:

- **Fakultativ pathogene (opportunistische) Stämme:** Gehören zur physiologischen Darmflora mit einem Anteil von 1%. Pathogen erst, wenn sie an andere Standorte gelangen. Verursachen häufig Infektionen in der Nachbarschaft des Darmes: Peritonitis, Cholezystitis, Cholangitis, Infektionen der unteren und oberen Harnwege, Wundinfektionen. Einschwemmungen in die Blutbahn, z.B. bei Operationen und Traumen können zur Pneumonie und Meningitis führen, durch Endotoxinfreisetzung auch zum septischen Schock. Der Nachweis von E. coli im Trinkwasser oder Lebensmitteln ist ein Indiz für fäkale Kontamination.
- **Obligat pathogene Stämme:** Gehören nicht zur normalen Darmflora, kommen aber nur beim Menschen vor. Nach ihren infektiösen Eigenschaften sind nachstehende Varianten zu unterscheiden:
  - **EPEC (enteropathogene E. coli):** Nichtinvasive Erreger von Säuglingsenteritiden. Heften sich an die Epithelzellen der Dünndarmschleimhaut und bewirken durch Zerstörung des Bürstensaumes eine sekretorische Diarrhö.
  - **ETEC (enterotoxikogene E. coli):** Nichtinvasive Erreger von Reisediarrhöen. Nach Adhärenz am proximalen Dünndarmepithel bilden sie ein hitzelabiles (LT) und ein hitzestabiles (ST) Exotoxin, die ähnlich dem Choleratoxin eine sekretorische Diarrhö hervorrufen.
  - **EIEC (enteroinvasive E. coli):** Invasive Erreger einer der Shigellose ähnlichen Colitis. Dringen in die Epithelzellen des Kolon ein, bereiten sich horizontal in die Nachbarzellen aus und zerstören das Epithel. Es resultieren

blutig-schleimige Durchfälle mit hohem Granulozytengehalt.
- **EHEC (enterohämorrhagische E. coli):** Invasive Erreger, die in das Kolonepithel eindringen und eine hämorrhagische Colitis verursachen. Durch ein mit dem Shigellatoxin wirkungsgleiches Exotoxin, das auch Endothelzellen angreift, kann es zum hämolytisch-urämischen-Syndrom kommen.

Säuglingsdiarrhö durch EPEC

Epidemiologie. Kommt hauptsächlich in den Ländern der Dritten Welt vor, wo EPEC über 10% der Fälle von Säuglingsenteritis verursacht. Übertragung durch Schmierinfektion oder fäkal kontaminierte Säuglingsnahrung.

Klinik. Breiige bis profus wässrige Durchfälle. Mangelernährung erhöht in tropischen Ländern die Anfälligkeit. Erwachsene erkranken nicht. Identifizierung des Erregers durch Anzüchtung und serologische Bestimmung der E-coli-O-Gruppen.

Therapie. Ersatz von Wasser und Elektrolyten. In schweren Fällen Co-trimoxazol.

10

Reisediarrhö durch ETEC

Epidemiologie. Häufiges Vorkommen in warmen Ländern, wo sich auch Touristen anstecken. In Mittel- und Nordeuropa sind nur 1% der Durchfallerkrankungen durch ETEC bedingt. Übertragung durch fäkal verunreinigte Speisen und Getränke.

Klinik.
Inkubationszeit: 1–2 Tage.
Symptome: Leibkrämpfe, Darmbewegungen, häufige, massive wässrige Durchfälle für die Dauer von 3–4 Tagen, in der Regel selbstlimitierend.

Therapie. Substitution von Flüssigkeit und Elektrolyten. Antibiotika sind oft entbehrlich. Kinder erhalten Co-trimoxazol, Erwachsene Ciprofloxacin.

Hämorrhagische Colitis durch EIEC

Epidemiologie. Erregerreservoir ist der Mensch. Kommt hauptsächlich in den warmem Ländern vor, ist in den USA und in Europa selten. Übertragung durch kontaminierte Lebensmittel.

Klinik.
Inkubationszeit: 1–2 Tage.
Symptome: Das klinische Bild ähnelt dem der Bakterienruhr mit Fieber, Leibschmerzen, Tenesmen und häufigen blutig-schleimigen Stühlen kleineren Volumens. Mikroskopisch sind im Stuhlausstrich reichlich Granulozyten nachzuweisen.

Diagnostik. Durch Erregeranzüchtung aus frischen Stuhlproben und serologische Differenzierung.

Therapie. Flüssigkeits- und Elektrolytersatz. Antibiotika: Cotrimoxazol, Ampicillin oder Ciprofloxacin.

Hämorrhagische Colitis durch EHEC

Epidemiologie. Die Erreger, meistens E. coli Serotyp O157:H7, ist weit verbreitet. Am häufigsten erkranken Kleinkinder. In Amerika werden jährlich 20.000 Fälle registriert. Wichtigstes Erregerreservoir sind Wiederkäuer.
Übertragung: Sie erfolgt durch kontaminierte Lebensmittel (Rohmilch, Rohmilchprodukte, ungenügend gegartes Rindfleisch), aber auch von Mensch zu Mensch.

! Es besteht Meldepflicht.

Klinik.
Inkubationszeit: 1–2 Tage.
Symptome: Das Krankheitsbild gleicht weitgehend der schweren Shigellose durch S. dysenteriae mit Fieber, Hämorrhagien der Kolonschleimhaut und kleinvolumigen blutig-schleimigen Durchfällen. Eine Woche nach Beginn der Symptome kann es zum hämolytisch-urämischen Syndrom kommen (▶ Kap. 3.8.2). Erregernachweis durch Anzüchtung und serologische Differenzierung. Für das Exotoxin gibt es zur Schnelldiagnose eine PCR.

Therapie. Isolierung im Krankenhaus. Flüssigkeits- und Elektrolytersatz. Antibiotika werden zurückhaltend eingesetzt, weil sie das HUS nicht verhüten, vielleicht sogar begünstigen. In Betracht kommen Co-trimoxazol für Kinder und Ciprofloxacin für Erwachsene.

10.2.18 Yersinien-Infektionen

Yersiniose

Erreger. Yersinia enterocolitica und Yersinia pseudotuberculosis sind gramnegative Bazillen aus der Familie der Enterbacteriaceae. Sie besitzen ein Plasmid, das verschiedene Virulenzfaktoren kodiert. Zielgewebe ist das Monozyten-Makrophagen-System. Die Erreger gelangen peroral in den Magen-Darm-Trakt, durchwandern die M-Zellen des terminalen Ileums und aszendierenden Kolons und verursachen entzündliche Läsionen in der Schleimhaut und den Peyer-Plaques. Die klinischen Manifestationen sind Enterocolitiden (hauptsächlich durch Y. enterocolitica) oder eine Lymphadenitis mesenterialis (durch beide Erreger). Abwehrgeschwächte Individuen können eine Sepsis erleiden. In 10% der Fälle kommt es zu nichteitrigen Nachkrankheiten.

Epidemiologie. Yersinien sind Erreger von Zoonosen. Sie kommen im Darm von Säugetieren vor, aber auch bei Vögeln, Amphibien und Fischen. Auf den Menschen werden sie meistens von Haus- und Wildtieren übertragen. Häufigste **Ansteckungsquellen** sind fäkal kontaminierte Lebensmittel wie Fleisch, Milch und Gemüse. Fäkal kontaminiertes Trinkwasser kann zu größeren Ausbrüchen führen. Die höchsten Inzidenzraten werden in

Skandinavien und anderen nordeuropäischen Ländern beobachtet. An Enterocolitis erkranken bevorzugt Kinder von 1–4 Jahren, an Lymphadenitis mesenterialis besonders ältere Kinder und junge Erwachsene.

Klinik.
Inkubationszeit: 4–7 Tage.

Enteritis, Enterocolitis: Akute Diarrhö mit krampfartigen Leibschmerzen und leichtem Fieber. In bis zu 40% der Fälle auch Übelkeit und Erbrechen. Nicht selten blutige Stühle. Bei wenigen Patienten generalisiertes makulopapulöses Exanthem. Dauer der Durchfälle etwa 2 Wochen. **Seltene Komplikationen:** Hohes Fieber, sehr starke Schmerzen, perforierende Ulzera im Jejunum oder Kolon, ileozökale Intussuszeption, Cholangitis, Mesenterialvenenthrombose.

Lymphadenitis mesenterialis und Ileitis terminales ohne Diarrhö: Akuter Beginn mit leichtem Fieber, Schmerzen im rechten unteren Quadranten des Abdomens, sowie Druck- und Loslassschmerz in diesem Bereich. Das klinische Bild ähnelt weitgehend einer akuten Appendizitis. Die mesenterialen Lymphknoten sind erheblich geschwollen und können tastbar werden. Bei der Laparotomie ist die Appendix makroskopisch und histologisch normal. Eine lymphoide Hyperplasie kommt vor, ganz selten eine Vereiterung.

Pharyngotonsillitis: Seltene Manifestation einer Infektion mit Y. enterocolitica, mit und ohne Beteiligung der Halslymphknoten. Schweres Krankheitsbild.

Metastatische Infektionen und Sepsis: Kommt bei immunsupprimierten Patienten vor. Symptome der Sepsis sind hohes Fieber, starke Leukozytose, oft Leibschmerzen und Ikterus ohne lokale Zeichen der Infektion. Metastatische Abszesse mit und ohne in Erscheinung tretende Bakteriämie können in vielen Organen (Leber, Milz, Nieren, Lunge, Skelettmuskeln, Lymphknoten, Haut) auftreten. Auch Meningitiden und Endokarditiden wurden beschrieben.

Nachkrankheiten: In etwa 10% der Fälle reaktive Arthritis oder Reiter-Syndrom überwiegend bei HLA-B27-positiven Patienten. Auch Karditiden und Erythema nodosum kommen vor.

Diagnostik. Anzüchtung des Erregers aus dem Stuhl, aus Lymphknotengewebe und bei Sepsis aus dem Blut. Identifizierung durch biochemische Leistungsprüfung und Bestimmung der O-Antigene.

Therapie. Die Infektionen mit Y. enterocolitica und Y. pseudotuberculosis verlaufen meistens selbstlimitierend und erfordern nur unterstützende Maßnahmen wie Analgetika und Infusionen. In schweren Fällen sind Antibiotika indiziert: Ciprofloxacin, Cotrimoxazol, Tetracycline, Aminoglykoside oder Cephalosporine der dritten Generation.

Pest

Erreger. Yersinia pestis, ein gramnegativer, unbeweglicher Bazillus aus der Familie der Enterobacteriaceae. Der hochinvasive Keim bildet im Säugetierorganismus eine Kapsel und diverse Virulenzfaktoren, die teils vom Chromosom, teils von 3 Plasmiden kodiert werden. Sie wirken antiphagozytär und ermöglichen phagozytierten Erregern das Überleben und eine starke Vermehrung in den Makrophagen. Das bakterielle Antigen V schwächt die Immunabwehr, indem es die Makrophagen an der Sekretion von Interferon-γ und TNF-α hindert. Das dem Endotoxin gramnegativer Bakterien entsprechende Antigen W kann zur intravaskulären Gerinnung führen. Ein Plasminogenaktivator-Protein wirkt fibrinolytisch und begünstigt die Ausbreitung des Erregers im Gewebe.

Epidemiologie. Die Pest ist eine in ländlichen Regionen Asiens, Afrikas und Amerikas endemische Zoonose der Nager.

Übertragung: Diverse Floharten übertragen die Y. pestis von Tier zu Tier und vom Tier auf den Menschen. Von erkrankten Tieren kann die Infektion durch Stich oder Kontakt (beim Abhäuten) auch direkt auf den Menschen übergehen. Die Ansteckung von Mensch zu Mensch erfolgt über Flöhe und von Kranken mit Pestpneumonie durch Tröpfcheninfektion.

Von 1980–1994 wurden der WHO 18.339 Pestfälle gemeldet, von denen 1853 tödlich endeten. Größere Ausbrüche kamen in ostafrikanischen Ländern, dem berüchtigten Madagaskar, in Peru und Indien vor. Von 1980–1994 wurden im Südwesten der USA 229 Pestkranke registriert (durchschnittlich 15 pro Jahr), 33 davon starben. Ein Infektionsrisiko in Endemiegebieten haben hauptsächlich Soldaten, Jäger, Geologen, Archäologen und Abenteuertouristen. Durch Bekämpfung der Hausratten, der übertragenden Insekten und die sofortige Quarantäne und Behandlung jedes Pestkranken ist die Pestgefahr heute weitgehend gebannt. Im Mittelalter (1347–1349) tötete die Pest in Europa rund 25 Millionen Menschen. Pestepidemien suchten 1679 Wien und 1710–1711 die Mark Brandenburg heim. In China begann 1855 eine Pandemie, die sich auf ganz Asien, Europa, Afrika, Australien und Amerika ausbreitete. Noch 1898 wütete die Pest in Indien mit 6 Millionen Toten allein in Bombay.

Klinik. Von der Eintrittspforte gelangen die Erreger über die afferenten Lymphbahnen in die regionalen Lymphknoten, vermehren sich dort und verursachen als Primäraffekt eine hämorrhagisch-nekrotische Lymphadenitis. Nach Überwindung der Lymphknotenbarriere oder primär durch einen Flohstich in Blutgefäße der Haut kommt es zur Generalisierung mit septischer Bakteriämie und multiplem Organbefall.

Inkubationszeit: 2–6 Tage.

Bubonenpest: Initial Schüttelfrost, hohes Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen. Die Stichstelle ist unauffällig oder durch eine Pustel markiert. Nach 1–3 Tagen schmerzhafte Anschwellung des regionalen Lymphknotens zu einer großen harten Pestbeule (Bubo), die erweichen und nach außen aufbrechen kann (Abb. 10.14). Bei Stichstellen an den Armen entstehen Bubonen in den Achselhöhlen, bei dem seltenen Befall der Tonsillen (durch Verzehr kontaminierter Nahrung) in der Halsregion. In unbehandelten Fällen folgt das Stadium der Generalisation, gekennzeichnet durch anhaltend hohes Fieber, Prostration, Verwirrtheit, Agitation oder Lethargie und irreversiblem septischem Schock, dem eine disseminierte intravaskuläre Gerinnung mit Blutungen und Multiorganversagen zugrunde liegt. Zyanotisch verfärbte Ekchymosen führten zu der Bezeichnung »schwarzer Tod«. Manchmal entwickelt sich ein pustulöser Ausschlag (Hautpest). Die meisten Erkrankten sterben zwischen dem 3. und 6. Tag. Es kommen aber auch leichte Verläufe mit Spontanheilung und asymptomatische Infektionen vor.

Primäre Pestsepsis (10% der Fälle): Foudroyant verlaufende Erkrankung nach direkter Einbringung der Erreger in die Blutbahn. **Symptome:** Keine Bubonen, Schüttelfröste, hohes Fieber, Erbrechen, blutige Durchfälle, Haut- und Schleimhautblutungen durch intravaskuläre Gerinnung, interstitielle Karditis, Nekrosen in Leber und Milz, Meningitis und finaler Kreislaufschock. Exitus innerhalb von 2–4 Tagen.

10

Lungenpest (2%): Schwere nekrotisierende hämorrhagische Pneumonie, die meistens als Erstmanifestation nach Inhalation von Aerosolen aus kontaminiertem Bronchialsekret auftritt. Überträger sind erkrankte Menschen oder Hauskatzen. Seltener entsteht die Pestpneumonie im Verlauf einer Bubonenpest. Unbehandelt führt sie immer zum Tode.



Abb. 10.14. Bubonenpest mit großen harten Leistenlymphknoten (aus Hahn et al. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 5. Aufl., Springer, Berlin 2004)

Diagnostik.
Klinisch: An Pest zu denken ist bei Personen, die in Endemiegebieten oder kurz nach deren Verlassen aus voller Gesundheit an Schüttelfrost und hohem Fieber erkranken. Schmerzhafte Lymphknotenschwellungen sind höchst suspekt.

Bakteriologisch: Erregernachweis im Bubonenpunktat bzw. Sputum mikroskopisch (bipolar angefärbte Bakterien) und mittels Immunfluoreszenz. In jedem Fall Anzüchtung und biochemische Differenzierung in der Kultur. Bei Sepsis Erregerisolierung aus dem Blut. Alle Untersuchungen sind nur im Laboratorien der Sicherheitsstufe 3 zulässig. Bei Misslingen der Erregerisolierung verhilft der immunologische Nachweis des Kapselantigens (F1) von Y. pestis im Gewebe oder in Körperflüssigkeiten zur Diagnose. Bei Überlebenden treten nach 1–2 Wochen Antikörper gegen F1 auf.

Differenzialdiagnosen. In Betracht kommen Malaria und Tularämie.

Therapie und Prognose. Prompter Behandlungsbeginn senkt die Letalität der Bubonenpest von 50–60% auf 1–5% und verbessert auch die infauste Prognose der unbehandelten primären Sepsis und Pneumonie entscheidend. Bei begründetem Verdacht sollte der bakteriologische Befund nicht abgewartet werden. Mittel der Wahl sind Kombinationen von Streptomycin und Cotrimoxazol. Sehr wirksam sind auch Chloramphenicol, Tetracycline und Gentamicin. Auf Madagaskar wurde 1997 erstmals ein multiresistenter Stamm von Y. pestis isoliert, der nur gegen Trimethoprim, Quinolone, Cephalosporine und Aminoglykoside empfindlich war. Für die Chemoprophylaxe des Pflegepersonals, die bisher mit Tetracyclinen durchgeführt wurde, kann diese Beobachtung Konsequenzen haben. Die überstandene Infektion hinterlässt eine weitgehende, aber keine absolute Immunität. Eine aktive Schutzimpfung mit Tot- oder Lebendimpfstoffen schützt nur 6 Monate.

10.2.19 Cholera

Erreger. Vibrio cholerae, ein gramnegativer, unipolar begeißelter Bazillus der Gattung Vibrionaceae. Humanpathogen sind die Serogruppen O1 und O139. Von der Serogruppe O1 gibt es 2 Biotypen, den klassischen und den Biotyp El Tor, der häufiger eine leichte oder asymptomatische Infektion verursacht.

Auswirkungen bei Infektion: Die Choleravibrionen produzieren ein hochpotentes **Enterotoxin.** Es induziert am Dünndarmepithel eine massive sekretorische Diarrhö, die durch Wasser-

und Salzverlust schnell zum Tode führen kann. Die Dünndarmschleimhaut wird dabei nicht zerstört.

Choleravibrionen sind sehr säureempfindlich. Daher führen bei azidem Magensaft erst größere, bei Hypo- und Anazidität schon kleine Erregermengen zur Infektion. Mit einer Muzinase überwinden die Vibrionen den Schleimbelag der Darmwand und setzen sich mittels ihrer Fimbrien an der Epitheloberfläche fest. Dort sondern sie das Choleratoxin ab, das von GM1-Rezeptoren der Zellen gebunden wird. Die Zahl zugänglicher Rezeptoren wird durch eine Neuraminidase der Vibrionen vergrößert. Während das Enterotoxin mit seinen 5 B-Untereinheiten am Rezeptor haftet, gelangt von der monomeren Untereinheit A die aktive Komponente A1 ins Zellinnere und bewirkt einen Anstieg des cAMP, der zwei Effekte hat. Zum einen wird die Natriumrückresorption des Zottenepithels gehemmt, zum anderen die Chloridsekretion der Kryptenzellen gesteigert. Die Folge ist eine Ansammlung von Natriumchlorid im Darmlumen, die einen osmotischen Wassereinstrom nach sich zieht und zur Ausscheidung großer Mengen eines wässrigen isotonischen Stuhles führt, der viel Natrium, Chlorid, Bikarbonat und Kalium enthält.

Epidemiologie. Ursprungsgebiet der Cholera ist das Gangesdelta auf dem indischen Subkontinent, wo sie bis heute endemisch ist. Von dort gingen seit 1817 sechs globale Pandemien aus. Die siebte und letzte begann 1961 in Indonesien und wurde als erste vom Biotyp El Tor verursacht. Sie griff nur für kurze Zeit auf Europa über, später auf Afrika, Zentral- und Südamerika und ließ in diesen Regionen endemische Herde zurück. Sporadische Infektionen traten 1973 an der Golfküste von Texas und Louisiana auf. Zu einem großen Ausbruch kam es 1995 in Rumänien und den Randstaaten des schwarzen Meeres. Von 1992–1994 breitete sich in Indien und Indonesien eine Cholerainfektion mit dem neuen Vibrionenstamm 0139 aus. In Bangladesch erkrankten daran innerhalb von 3 Monaten 100.000 Personen. Im Jahre 1996 wurden in 65 Ländern 147.425 Choleraerkrankungen mit über 6000 Todesfällen gemeldet. In Europa treten gegenwärtig nur vereinzelt, überwiegend importierte, Cholera-Fälle auf.

Übertragung: Choleravibrionen halten sich bevorzugt im Salzwasser an Küsten und Flussmündungen, aber auch im Süßwasser auf. Sie infizieren ausschließlich den Menschen und werden nur durch ihn verbreitet. Die Übertragung erfolgt mit fäkal kontaminiertem Wasser, selten mit kontaminierter Nahrung in den Gastrointestinaltrakt des Menschen. Schellfisch und Krabben können Erreger aus dem Meerwasser aufnehmen und damit zur Ansteckungsquelle werden. In den Endemiegebieten bricht die Cholera gewöhnlich während der warmen Monate aus und befällt bevorzugt Kinder über 2 Jahren. Erwachsene erlangen allmählich eine natürliche Immunität.

Klinik. Die Cholera kann subklinisch, als milde, unkomplizierte Diarrhö und als fulminante, potenziell letale Erkrankung auftreten.

Inkubationszeit: 1–3 Tage.

Symptome: Beginn mit schmerzlosen wässrigen Durchfällen, gefolgt von Erbrechen. Fieber besteht meistens nicht. Das Stuhlvolumen kann in den ersten 24 Stunden 250 ml/kg erreichen. Die grau aussehenden Stühle sind blut- und proteinfrei. Sie enthalten kleine Schleimflocken (»Reiswasserstühle«) und haben die 2fache Bikarbonat- und 5fache Kaliumkonzentration des Plasmas. Bei ungenügendem Ersatz von Flüssigkeit und Elektrolyten nimmt die extrazelluläre Flüssigkeit rapide ab. Es kommt zur Hypovolämie mit Blutdruckabfall, schließlich zum hypovolämischem Schock mit tödlichem Ausgang im Koma. Der Bikarbonatverlust führt zur metabolischen Azidose, der Volumenmangel zu Muskelkrämpfen, zur Oligurie und extrarenalen Azotämie.

Diagnostik. Sie ergibt sich in Endemiegebieten aus dem klinischen Bild. Erregernachweis durch Anzüchtung aus frischem Stuhl oder Rektumabstrich auf selektivem Medium. Anschließend Identifizierung des Serotyps durch Agglutination mit spezifischen Antiseren. Vibrio El Tor unterscheidet sich von Vibrio cholerae durch die Unempfindlichkeit gegen Vibrio-cholerae-Phagen.

Therapie.
Substitution der extrazellulären Flüssigkeit: Schneller, fortlaufender Ersatz der Wasser- und Elektrolytverluste. In schweren Fällen anfangs i.v. mit Ringerlösung + Laktat + Glukose (50 mMol/l). Anschließend orale Rehydratation (evtl. per Nasensonde), die bei weniger geschwächten Kranken als alleinige Maßnahme ausreicht. Die **WHO** hat dazu eine **wässrige Lösung** folgender **Zusammensetzung** empfohlen:
- **Glukose:** 20,0 g/l
- **Na^+-Bikarbonat:** 2,5 g/l
- **Na^+-Chlorid:** 3,5 g/l
- **K^+-Chlorid:** 1,5.

Aus dieser Lösung werden die Natriumionen im oberen Dünndarm durch Co-Transport mit der Glukose resorbiert.

Antibiotika: Erwachsene erhalten als Einzelgabe 300 mg Doxycyclin oder 30 mg/kg Ciprofloxcin (maximal 1 g). Kindern gibt man für 3 Tage Cotrimoxazol (2×1 Tbl. pro Tag) oder Erythromycin (40 mg/kg pro Tag, verteilt auf 3 Einzeldosen).

Verlauf und Prognose. Die unkomplizierte Cholera ist selbstlimitierend und klingt unter ausreichender Volumensubstitution nach 3–6 Tagen ab. Antibiotika sind zur Heilung nicht erforderlich. Sie reduzieren aber die Stuhlmengen um 50% und stoppen die Durchfälle nach 48 Stunden. Eine optimale Therapie senkt die Letalität unter 1%. Bei unzureichender oder zu spät einsetzender Behandlung kann sie bis auf 60% steigen. Therapeutische Probleme ergeben sich vor allem bei plötzlich auftretenden Massenerkrankungen in unterentwickelten Regionen.

Prävention. Meldepflicht (Verdacht, Erkrankung, Tod). Isolierung (5 Tage Quarantäne) der Patienten und Ausscheider. Desin-

fektion der Stühle. Erfassung und Sanierung der Ansteckungsquelle. Abkochen des suspekten Trinkwassers, Hygienische Zubereitung der Nahrung. Die Choleraimpfung mit abgetöteten Vibrionen bietet einen auf 3–6 Monate begrenzten Schutz, der bei 50–60% liegt.

10.2.20 Campylobacter-Enteritis

Erreger. In 80–90% der Fälle Campylobacter jejuni, ein gramnegativer, begeißelter Bazillus der Gattung Campobacteriaceae. An zweiter Stelle rangiert C. fetus vor mehreren seltenen Campylobacterarten. Campylobacter sind Commensalen im Darm vieler Schlachttiere (Geflügel, Rinder, Schweine, Schafe) und Haustiere (Hunde, Katzen, Ziervögel). Beim Menschen verursachen die Erreger eine Schleimhautentzündung mit Kryptenabszessen im Jejunum, Ileum und Kolon. Sie siedeln sich im Epithel an und bilden ein Exotoxin, das zytopathogene Aktivität aufweist.

Epidemiologie. Die Campylobacter-Enteritis ist so häufig wie Salmonellosen und Shigellosen zusammen und eine verbreitete Form der Reisediarrhö. In Entwicklungsländern werden bis zu 80% der Durchfallerkrankungen durch Campylobacter verursacht. Am anfälligsten sind junge Kinder, doch können alle Altersgruppen erkranken.

Übertragung: Auf den Menschen erfolgt die Übertragung hauptsächlich durch kontaminiertes Geflügel, das ungenügend gekocht oder gebraten wurde, ferner durch unpasteurisierte Milch, kontaminiertes Wasser und Kontakt mit infizierten Haustieren.

Klinik.

Inkubationszeit: 2–4 Tage.

Prodromi: Etwas 12–48 Stunden vor dem Einsetzen der Diarrhö Fieber, Unwohlsein, Kopf- und Gliederschmerzen.

Symptome: Fieberhafte akute Durchfallerkrankung mit Leibkrämpfen und bis zu 10 Entleerungen pro Tag, die zunächst wässerig, später blutig sind. Infektionen mit C. jejuni können zur Pseudoappendizitis, bei Kindern auch zu Krampfanfällen führen. Leukozyten und Erythrozyten im Stuhl beweisen das Vorliegen einer entzündlichen Diarrhö. In den meisten Fällen kommt es nach 7 Tagen zur Spontanheilung ohne Dauerausscheidung des Erregers.

Komplikationen: Bakteriämie, vorwiegend mit C. fetus, bei abwehrgeschwächten Personen. Hämatogen können eitrige extraintestinale Infektionen resultieren: Cholezystitis, Pankreatitis, Zystitis, Meningitis, Endokarditis, Arthritis und septischer Abort. Bei HLA-B27-positiven Patienten kommen als Nachkrankheiten reaktive Arthritiden und ein Guillain-Barré-Syndrom vor, das in 20–40% der Fälle durch eine Campylobacterinfektion verursacht wird.

Diagnostik. Erregernachweis im Stuhl auf Spezialnährböden. Gelingt nur bei gezielter Suche.

Therapie. In leichten Fällen symptomatisch mit Flüssigkeits- und Salzsubstitution. In schweren Fällen, bei immunsupprimierten Patienten und systemischen Infektionen sind Antibiotika indiziert (Erythromycin oder Azithromycin, alternativ Ciprofloxacin). Die Infektion hinterlässt keine dauerhafte Immunität. Daher kommen Rezidive vor.

10.2.21 Brucellosen

Synonyme. Maltafieber, Mittelmeerfieber, Morbus Bang.

Erreger. Gramnegative Bakterien der Gattung Brucella, deren humanpathogene Spezies unterschiedliche tierische Wirte haben: B. melitensis (Ziege, Schaf, Kamel), B. abortus (Rinder), B. suis (Schwein) und B. canis (Hund). Die Brucellosen sind primäre Zoonosen. Infizierte Tiere scheiden die Brucellen mit der Milch, dem Urin, den Fäzes und mit der Plazenta (bei Geburt oder Abort) aus.

Übertragung: Die Übertragung auf den Menschen erfolgt durch kontaminierte Tierprodukte (rohe Milch, Fleisch) oder direkten Kontakt. Über den Magen-Darm-Trakt, Hautabschürfungen, Konjunktiven oder durch Inhalation in den Körper gelangte Erreger werden von Makrophagen und Granulozyten phagozytiert und in die regionalen Lymphknoten transportiert. Von dort können sie auf dem Lymphweg in die Blutbahn übertreten und sich in makrophagenreichen Organen (Leber, Milz, Knochenmark, Lungen) ausbreiten. Auch Testes, Gallenblase und ZNS werden befallen. Am Ort ihrer Absiedlung induzieren sie die Bildung entzündlicher Granulome aus Makrophagen und Lymphozyten, die zu Abszessen einschmelzen können (analog verkäsender Tuberkeln).

Epidemiologie. Die Brucellosen sind in Zentraleuropa, Kanada und den USA sehr selten geworden. Über das weltweite Vorkommen gibt es keine Daten. Doch wird fortlaufend über Fälle aus Mittelmeerregionen, dem Mittleren Osten, Mexiko und Mittelamerika berichtet. In Deutschland wurden 1997 25 Fälle gemeldet. Häufigste Infektionsquelle waren importierte Milchprodukte (Ziegenkäse aus Balkanländern und der Türkei). Ein erhöhtes Infektionsrisiko besteht für Metzger, Veterinäre, Landwirte und Molkereiarbeiter.

Klinik. Bis zu 90% der Brucellosen verlaufen dank guter Immunabwehr subklinisch und lassen sich nur serologisch erfassen. Die symptomatischen Formen treten akut oder subakut in Erscheinung und gehen in 5% der Fälle in chronische, zu akuten Rezidiven neigende Brucellosen über.

Inkubationszeit: 1–3 Wochen, manchmal einige Monate.

Symptome: Plötzlich mit Schüttelfrost oder schleichend einsetzendes Fieber, verbunden mit Schweißausbrüchen, Kopf-, Rücken- und Gliederschmerzen. Hinzu kommen Halsschmerzen, trockener Husten, Anorexie, Gewichtsverlust und Obstipation.

Das Fieber steigt gewöhnlich gegen Abend an und kann für 2–5 Tage aussetzen (febris undulans). Bei etwa 25% der Patienten treten generalisierte Lymphknotenschwellungen und eine Hepatosplenomegalie auf. In 30–40% der Fälle entwickelt sich eine reaktive asymmetrische Polyarthritis, bei 10% die typische Brucella-Spondylitis im Bereich der Lendenwirbelsäule. Pustulöse und ulzerierende Hautläsionen an Händen und Armen werden bei Tierärzten nach geburtshilflichen Eingriffen an erkrankten Rindern beobachtet. Zu den seltenen Organmanifestationen zählen Karditiden, Infektionen des Urogenitalsystems und Meningoenzephalitiden.

In **chronischen Fällen** bzw. zwischen den Rezidiven wird über Affektlabilität, Schlaflosigkeit und Depressionen geklagt. Leber und Milz bleiben oft geschwollen.

Diagnostik. Wegweisend sind chronisches rezidivierendes Fieber, Organmanifestationen und mögliche Exposition. Das Blutbild zeigt in der akuten Phase eine Granulozytopenie, in der chronischen eine Lymphozytose. Die Blutsenkung ist nur in akuten Phasen beschleunigt. Erhöhte und steigende Antikörpertiter sichern die Diagnose auch beim Misslingen des Erregernachweises. Die Antikörperbestimmung erfolgt mit dem Standard-Agglutinationstest, dem Coombs-Test oder einem ELISA. In Endemiegebieten sind Titer von 1:320 bis 1:640, ansonsten Titer von 1:160 signifikant. Die Erregeranzüchtung gelingt nur in komplex zusammengesetzten Kulturmedien, am häufigsten aus Blut oder Knochenmark (50–70%), seltener aus Urin, Liquor oder Gewebeproben.

Therapie. Erfolgversprechend ist nur eine längerfristige kombinierte Antibiotikabehandlung. Erwachsene erhalten Doxycyclin (2×100 mg/Tag) plus Rifampicin (600 mg/Tag als Einzelgabe) für 6 Wochen. Bei Schwangeren und Kindern gibt man Co-trimoxazol plus Rifampicin.

10.2.22 Tularämie

Erreger. Francisella tularense, Typ A oder B, ein gramnegativer Bazillus, benannt nach dem Bakteriologen E. Francis und der Erstbeschreibung im Distrikt Tulare/Kalifornien. Die Tularämie (Hasenpest) ist eine Zoonose, die gelegentlich auf den Menschen übergeht. Die für den Menschen wichtigsten Reservoire sind Kaninchen, Hasen und Zecken.

Epidemiologie. Vorkommen in den USA (Arkansas, Oklahoma, Missouri), Skandinavien, Osteuropa, Südrussland, Sibirien und China. In Deutschland eine Rarität. Übertragung vom infizierten Tier auf den Menschen hauptsächlich durch Insekten und Hautkontakt, seltener durch Schmierinfektion der Konjunktiven, Inhalation kontaminierten Staubes und Genuss unzureichend gekochten Fleisches oder kontaminierten Wassers.

Klinik.
Inkubationszeit: 2–10 Tage.

Symptome: F. tularense erzeugt eine granulomatöse Entzündung mit Einschmelzungen, die histopathologisch der Tuberkulose ähnelt, aber schneller abläuft. Abhängig von der Eintrittspforte resultieren unterschiedliche klinische Syndrome:

- **Ulzeroglanduläre Tularämie:** An der infizierten Hautstelle bildet sich – begleitet von akut einsetzendem Fieber mit Schüttelfrost und Myalgien – eine bald in Ulzeration übergehende Papel. Die regionalen Lymphknoten schwellen an und schmelzen ein, so dass ein Primärkomplex entsteht. In 10% der Fälle tritt nur die Lymphadenitis in Erscheinung, da die Hautaffektion verborgen bleibt.
- **Okuloglanduläre Tularämie:** Nach Inokulation der Konjunktiven tritt unter Fieber und Allgemeinerscheinungen eine eitrige Konjunktivitis mit schmerzhafter periaurikulärer Lymphadenopathie auf.
- **Oropharyngeale und gastrointestinale Tularämie:** Eine orale Inokulation kann zu einer fieberhaften akuten exsudativen oder membranösen Pharyngitis mit Anschwellung der Halslymphknoten führen. Auch intestinale Läsionen mit mesenterialer Lymphadenopathie, Abdominalschmerz, Diarrhöen und Erbrechen kommen vor. Die Schweregrade sind unterschiedlich.
- **Pulmonale Tularämie:** Der Lungenbefall durch Inhalation eines kontaminierten Aerosols oder über eine hämatogene Aussaat manifestiert sich als atypische Pneumonie, die nicht auf β-Lactam-Antibiotika anspricht.
- **Typhöse Tularämie:** Schweres septisches Krankheitsbild mit Fieber und Delir, ohne erkennbare Eintrittspforte des Erregers. Übergang in septischen Schock durch Endotoxinämie.

Diagnostik. In Endemiegebieten ist das Zusammentreffen von ulzeröser Hautläsion, regionaler Lymphknotenschwellung und Fieber suspekt. Die Anzüchtung der Erreger ist schwierig und gelingt in der Mehrzahl der Fälle nicht. Die Diagnose basiert deshalb auf dem Nachweis und Titeranstieg agglutinierender Antikörper.

Therapie. Mittel der Wahl ist Streptomycin (2-mal tgl. 7,5–10 mg/kg intramuskulär) für 7–10 Tage. Alternativ kommt Gentamicin in Betracht (alle 8 Std. 1,7 mg/kg) intravenös oder intramuskulär). Die Mortalität der behandelten Fälle liegt unter 1%. Unbehandelt zieht sich die Erkrankung über Wochen oder Monate hin, und bis zu 30% der Patienten sterben.

10.2.23 Leptospirose

Erreger. Leptospira interrogans, eine Spirochäte aus der Familie der Leptospiraceae. Wird in über 200 Serovare verteilt auf 23 Serogruppen untergliedert.

Epidemiologie. Die Leptospirose ist eine weltweit verbreitete Zoonose, die viele Säugetierarten befällt und auf den Menschen übergehen kann. Hauptreservoir sind Nagetiere, besonders Ratten. Sie erkranken selbst nicht, scheiden aber den Erreger im Urin aus und verseuchen so die Umgebung. Im tropischen und temperierten Klima können die Leptospiren in feuchtwarmer Erde und im Oberflächenwasser wochenlang überleben. Ansteckungsgefahr besteht für den Menschen vor allem bei Arbeiten auf künstlich bewässerten landwirtschaftlichen Flächen, in Sumpfgebieten, Reisfeldern, Kanälen und Abwasseranlagen sowie beim Baden und Fischen. Hier erfolgt die Übertragung durch Eindringen der Spirochäten in kleine Hautläsionen oder in die intakten Schleimhäute von Auge, Nase und Mund. Eine Infektion über die Darmschleimhaut ist bei Genuss stark kontaminierter Nahrungsmittel möglich. In Deutschland wurden 1996 nur 25 Fälle gemeldet, in den USA sind es jährlich 40–120.

Klinik.
Inkubationszeit: 7–12 Tage, Schwankungsbreite 2–20 Tage.

Symptome: Nach der Infektion gelangen die Leptospiren sehr schnell ins Blut und in alle Gewebe und vermehren sich dort. Es kommt zur **initialen septischen Phase,** induziert durch toxische Erregerprodukte und eine Komplementaktivierung auf dem alternativen Weg. **Läsionen** entstehen vor allem am **Gefäßendothel,** an **Leber** und **Nieren.** Daraus resultieren eine Permeabilitätssteigerung der Kapillaren mit Hämokonzentration und Blutungsneigung, zentrolobuläre Leberzellnekrosen mit oder ohne Ikterus und eine interstitielle Nephritis mit Tubulusschädigung. Die Skelettmuskulatur weist frühzeitig Fragmentationen und Zellinfiltrate auf. Auch das Myokard kann beteiligt sein. In diesem Stadium sind die Erreger im Blut und Liquor nachzuweisen. Nach mehrtägigem fieberfreien Intervall folgt mit dem Erscheinen der Antikörper die Immunphase. Aus Blut und Geweben werden die Erreger schnell eliminiert. Sie verbleiben aber im Kammerwasser des Auges und in der Niere. Erst jetzt werden sie im Urin ausgeschieden. Manifestationen der Immunreaktionen sind aseptische Meningitis und Entzündungen des Auges.

Viele exponierte Personen weisen spezifische Antikörper auf, ohne erkrankt gewesen zu sein. Von den symptomatischen Fällen verlaufen 90% anikterisch und relativ leicht. Etwa 10% der Patienten erkranken schwer mit hochgradigem Ikterus und starker Nierenaffektion (Weil-Syndrom). Fast immer zeigen **anikterische** und **ikterische Listeriose** einen **biphasischen Verlauf:**

- **Septische Phase:** Akuter Beginn mit Fieber. Sehr intensiver frontaler Kopfschmerz. Heftigste Myalgien, die typischerweise in den Waden, im Abdomen und im Ileosakralbereich lokalisiert sind. Konjunktivitis, trockener Husten, gelegentlich mit blutig tingiertem Sputum ergeben ein grippeähnliches Krankheitsbild. Weitere Symptome: Makulopapulöse, urtikarielle oder hämorrhagische Hautausschläge, in schweren Fällen Hepatosplenomegalie mit cholestatischem Ikterus, Hypotonie und Herzinsuffizienz. Renale Manifestationen von leichter Proteinurie und Leukozyturie bis zum akuten Nierenversagen und hämolytisch-urämischen Syndrom. Nach 4–9 Tagen Rückgang der Beschwerden und des Fiebers.
- **Immunphase:** Beginn zwischen 6. und 12. Krankheitstag. Dauer 4–30 Tage. Gekennzeichnet durch **steigende Antikörpertiter** und **Leptospirurie.** Bis zu 35% der Patienten bleiben symptomfrei. Bei den andern erneuter Fieberanstieg. Meningeale Reaktionen bei 90%, manifeste aseptische Meningitis bei weniger als 50% der Patienten. Nicht selten auch Uveitis und Hautausschläge. Fortdauer, manchmal Verschlimmerung der hepatischen und renalen Manifestationen.

Komplikationen: Blutungen in den Gastrointestinaltrakt, in die Alveolen und den Bronchialtrakt.

Diagnostik.
Laborbefunde: Leukozytose mit Linksverschiebung, leichte Thrombopenie. Beschleunigte Blutsenkung, hohes Plasmafibrinogen. Albuminurie, Leukozyturie, Anstieg von Harnstoff, Kreatinin und Harnsäure, Hyperphosphatämie. Serumbilirubin bis 20 mg/dl, alkalische Phosphatase stark, Transaminasen relativ gering erhöht.

Serologie: Antikörpernachweis mit dem mikroskopischen Agglutinationstest ab einem Titer von 1:100 sichert die Diagnose. Gelingt erst in der zweiten Woche.

Erregernachweis: Anzüchtung aus Blut und Liquor in den ersten 10 Tagen, später auch aus dem Urin. Die Kultur muss mehre Wochen bebrütet werden. Ermöglicht keine frühe Diagnose, aber die Ermittlung des Serotyps.

Therapie und Prognose. Antibiotika am wirksamsten in den ersten Tagen der septischen Phase, nützlich auch später noch. Mittel der Wahl: Penicillin G (6–12 Mill. IE/Tag i.v.) oder Ampicillin (500–1000 mg alle 6 Stunden i.v.). In leichteren Fällen Doxycyclin (2×100 mg/Tag). **Chemoprophylaxe** bei Exposition mit einer Einmaldosis von 200 mg Doxycyclin pro Woche. Mortalität der anikterischen Fälle 0%, bei den schweren ikterischen Verlaufsformen 5–10%, jenseits des 60. Lebensjahres noch höher. Leber- und Nierenläsionen bilden sich bei den Überlebenden vollständig zurück.

10.2.24 Lyme-Borreliose

Erreger. Borrelia burgdorferi, eine gramnegative Spirochäte, von der es 3 Genospezies gibt (senso stricto, afzelii, garinii). Hauptreservoir des Erregers sind kleine Nager (Mäuse, Igel), Reh- und Rotwild.

Übertragung: Sie erfolgt durch infizierte Zecken, deren Larven und Nymphen an der Ausbreitung der Borrelien teilnehmen. Im Frühsommer werden Mäuse von infizierten Nymphen angesteckt, im Spätsommer übertragen infizierte Mäuse die Borrelien auf Zeckenlarven. In Endemiegebieten sind annähernd 30% der Nymphen und adulten Zecken Keimträger. Die Mehrzahl der Patienten wird von Ende Mai bis Ende Juni von den nur 1–2 mm

10

großen Nymphen infiziert. Die seltenere Ansteckung im Herbst erfolgt durch adulte Zecken.

Der Lokalinfektion an der Einstichstelle folgt die lymphogene und hämatogene Erregeraussaat mit besonderem Tropismus für Haut, Nervensystem, Gelenke und Herzmuskel. Die entzündlichen Läsionen entstehen durch die von den Erregern induzierte Freisetzung proinflammatorischer Zytokine und die immunologischen Abwehrreaktionen des Organismus. Bis ins Spätstadium lassen sich Borrelien an den Krankheitsherden nachweisen.

Epidemiologie. In den USA ist die Lyme-Borreliose mit über 16.000 Fällen pro Jahr die häufigste von Zecken übertragene Krankheit. Erforscht und benannt wurde sie nach einer 1974/75 in Lyme/Connecticut (USA) aufgetretenen Endemie. Weitere Verbreitungsgebiete sind Europa, der asiatische Teil Russlands, China und Japan. In Deutschland wird die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen auf 60.000 geschätzt. Die Lyme-Krankheit tritt vor allem in ländlichen waldreichen Gegenden mit Häufung im Sommer und Frühherbst auf. Sie befällt alle Altersklassen und beide Geschlechter. Besonders gefährdet sind Waldarbeiter, Förster, Jäger, Beerensammler und Camper. Die Übertragung erfolgt durch verschiedene Zeckenarten: Ixodes dammini (Nordosten der USA), I. pacificus (Südwesten der USA), I. ricinus (Europa), I. persulcatus (Asien).

Klinik. Die Lyme-Borreliose wird in 3 Stadien unterteilt. Sie müssen aber nicht alle durchlaufen werden. Oft weisen sie nur einen Teil der möglichen Manifestationen auf. Auch die Zeitintervalle zwischen den Stadien variieren. Von den seropositiven Individuen in Endemiegebieten sind 10–30% klinisch gesund und geben in der Anamnese keine auf Borreliose verdächtigen Symptome an. Ob sie die Krankheit überstanden haben oder auf dem Weg in ein Spätstadium sind, lässt sich nur durch prospektive Untersuchungen klären.

Inkubationszeit: 3–32 Tage.

Stadium 1 (lokale Infektion): Ein Erythema migrans, das an der Einstichstelle als roter Fleck oder Papel beginnt. Es erreicht nach einigen Tagen eine Ausdehnung von wenigen bis zu 60 cm. Kennzeichnend ist der intensiv rote Rand um das aufgehellte Zentrum des Ausschlags, der sich gewöhnlich innerhalb eines Monats zurückbildet (Abb. 10.15). Bei 25% der Infizierten bleibt das Erythema migrans aus, von manchen wird es übersehen oder nicht beachtet.

Stadium 2 (disseminierende Infektion): Im frühen Generalisationsstadium, einige Wochen oder Monate nach Auftreten des Erythema migrans, oft grippeähnlicher Infekt mit Abgeschlagenheit, Schüttelfrost, Fieber, intensivem Kopfschmerz, Myalgien und Arthralgien. Im weiteren Verlauf unterschiedliche Organmanifestationen: Meningitis, kraniale Neuritis und Radikuloneuropathien im HWS-Bereich, Oligoarthritis, akute Lyme-Karditis mit AV-Blockierungen.

Stadium 3 (Spätstadium der Infektion mit chronischer Organmanifestation): Monate oder Jahre nach Beginn der Infektion können einzeln oder in Kombinationen folgende Manifestationen auftreten:

- **Destruierende Oligoarthritis:** Häufigkeit 60%. Lokalisiert in großen Gelenken, meistens im Kniegelenk mit reichlich polymorphkernigen Leukozyten in der Gelenkflüssigkeit und Zottenhyperplasie. Mit der PCR ist Borrelien-DNA nachzuweisen.
- **Enzephalopathie:** Relativ selten, oft nach jahrelanger Latenz manifest mit Gedächtnisstörungen, depressiver Verstimmung, Schlafstörungen und spastischen Paresen. Begleitend oder allein können sich Polyneuropathien entwickeln.
- **Chronische Kardiomyopathie:** Kann nach vorausgegangener akuter Karditis zurückbleiben. Manifestiert sich in AV-Blockierungen und Tachyarrhythmien.
- **Acrodermatitis chronica atrophicans:** Seltene Spätkomplikation in Europa und Asien, meistens nach Infektion mit B. afzelii. Beginn der Läsionen an den akralen Oberflächen von Fingern und Zehen mit livid-roter Verfärbung, die im Laufe von Jahren sklerotisch oder atrophisch werden.

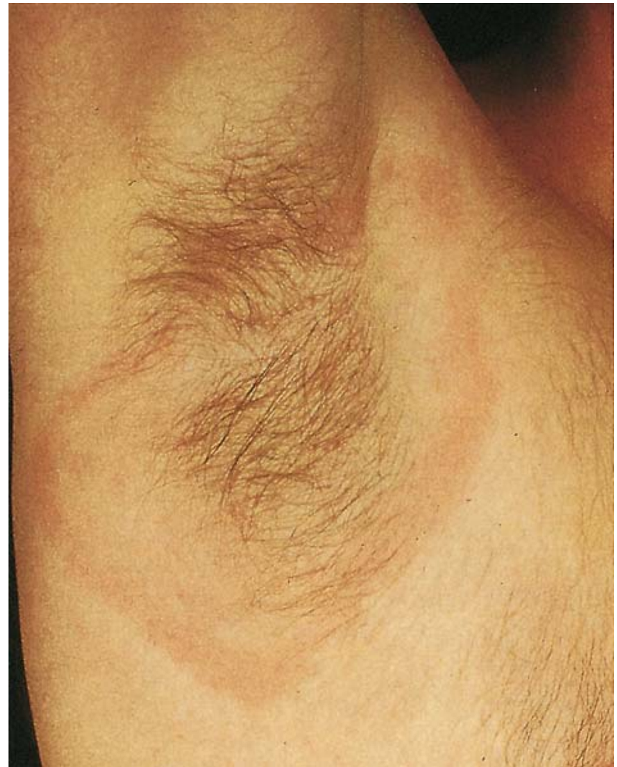


Abb. 10.15. Erythema migrans bei Lyme-Borreliose (aus Braun-Falco et al. Dermatologie und Venerologie. 5. Aufl., Springer, Berlin 2005)

Diagnostik.

Klinisch: Das Erythema migrans ist pathognomonisch. Der Zeckenstich kann nicht mehr zu erkennen und unbemerkt geblie-

ben sein. Bei allen Mono- und Oligoarthritiden sollte eine Borreliose ausgeschlossen werden. Ebenso bei Meningitiden mit Pleozytose und bei unklaren Infekten, Polyneuritiden und Karditiden, vor allem wenn Risikopersonen betroffen sind.

Serologisch: Der Nachweis spezifischer Antikörper im Serum sichert die Diagnose. In der akuten Phase sind 20–30% der Patienten seropositiv, 2–4 Wochen später auch die übrigen. Zuerst treten IgM-, nach wenigen Wochen auch IgG-Antikörper auf. Man beginnt mit dem ELISA auf IgM und IgG. Wenn nur IgM nachzuweisen ist, muss mit dem Westernblot (Präzipitation mit elektrophoretisch fraktioniertem Antigen) ein falsch positives Ergebnis ausgeschlossen werden. Bei positivem Resultat sind von den Banden 23, 39 und 41 mindestens 2 vorhanden. Erhöhte IgG-Titer bleiben auch nach der Abheilung bestehen; sie erlauben keine Rückschlüsse auf die Aktivität der Borreliose.

Anzüchtung: Keine Routinemethode, gelingt nur mit niedriger Ausbeute aus Hautbiopsien und Gelenkflüssigkeit. Dagegen kann mittels der PCR in der Gelenkflüssigkeit und im Liquor sehr häufig Borrelien-DNA und damit lebender Erreger nachgewiesen werden. Jedes positive Ergebnis lässt auf einen aktiven behandlungsbedürftigen Krankheitsprozess schließen.

Therapie.

Zeckenentfernung: Die Entfernung der Zecken innerhalb von Stunden schützt vor der Infektion. Nach einem Aufenthalt in Zeckengebieten ist daher eine gründliche Inspektion des gesamten Körpers anzuraten. Erst nach 24 Stunden steigt die Übertragungswahrscheinlichkeit deutlich an, weil die Spirochäten zunächst aus dem blutgefüllten Mitteldarm der Nymphen oder Zecken in deren Speicheldrüsen gelangen müssen. Man extrahiert die Zecken langsam mit einer dicht über der Haut angesetzten Pinzette ohne den Insektenkörper zu komprimieren. Von dem früher empfohlenen Ersticken der Zecken mit Klebstoff oder Öl ist abzuraten. Ein zurückgebliebener Kopf bedeutet keine Gefährdung. Er wird durch eine Entzündungsreaktion spontan abgestoßen.

Antibiotika: In allen Stadien spricht die Lyme-Borreliose auf Antibiotika an:

- **Stadium 1:** Doxycyclin oral (2×100 mg/Tag) für 10–21 Tage. Bei Kindern Amoxicillin oral (3×500 mg/Tag) für 10–21 Tage.
- **Stadium 2:** Behandlung der Arthritis mit Doxycyclin oral (2×100 mg/Tag) für 30 Tage, neurologische und kardiale Manifestationen mit Ceftriaxon i.v. (2 g/Tag) für 14–28 Tage.
- **Stadium 3:** Ceftriaxon i.v. (2 g/Tag) für 30 Tage.

Die Rückbildung der Symptome erfolgt auch nach Eradikation der Erreger mit einiger Verzögerung.

10.2.25 Rückfallfieber

Erreger. Rückfallfieber-Borrelien aus der Familie der Spirochaetaceae: B. recurrentis (durch Kleiderläuse übertragen) und die Gruppe des durch Zecken (Spezies Ornithodoros) übertragenen Rückfallfiebers (B. duttoni, B. hispanica u. 12 ähnliche Spezies). Als Besonderheit weisen alle Rückfallfieber-Borrelien eine große Variabilität des Hauptantigens an ihrer Oberfläche auf. Die Gene für dieses variable Hauptprotein liegen auf einem linearen Plasmid und werden sequenziell exprimiert. Der Wandel der Antigenstruktur hat zur Folge, dass Antikörper gegen die Spirochäten nach kurzer Zeit ihre Wirkung verlieren und der Infekt mit einem neuen Fieberschub rezidiviert. Die Rückfälle hören erst auf, wenn sich der Antigenwechsel erschöpft hat.

Übertragung: Die Rückfallfieber-Borrelien dringen über die Haut oder die Schleimhäute in den Körper ein, vermehren sich im Blut und zirkulieren darin in großen Mengen. Sie gelangen auch ins ZNS und werden in den Remissionsphasen von Leber und Milz sequestriert. Dort entstehen multiple Mikroabszesse aus mononukleären Zellen. Ferner kommt es zu subkapsulären und parenchymatösen Hämorrhagien in verschiedenen Organen (Leber, Milz, Mesenterium, Herz, Pleura, Nieren und Meningen) Das Fieber kommt durch Freisetzung von Zytokinen und Komplementaktivierung zustande. Ein Endotoxin wurde in den Spirochäten nicht gefunden.

Epidemiologie. Das von Kleiderläusen übertragene Rückfallfieber war zu Beginn des 20. Jahrhunderts global verbreitet. Heute ist es weitgehend verschwunden. Bedeutende Endemien kommen noch im Nordosten Afrikas, insbesondere in Äthiopien vor, wo viele Wohnsitzlose unter unhygienischen Bedingungen eng zusammenleben. Für den Erreger, B. recurrentis, ist der kranke Mensch das einzige Reservoir, was seine Zurückdrängung erleichtert hat. Die Übertragung erfolgt nicht durch den Läusestich, da sich die Erreger nur in der Hämolymphe befinden, sondern durch das Eindringen der Spirochäten aus der Körperflüssigkeit zerquetschter Läuse in kleine Hautdefekte oder Schleimhäute.

Die Erreger des von Zecken übertragenen Rückfallfiebers haben mit Ausnahme der auf den Menschen beschränkten B. duttoni ihr Hauptreservoir in Nagetieren (Ratten, Mäuse, Eichhörnchen), Kaninchen und Hasen. Sie sind deshalb noch weit verbreitet. Abgesehen von Endemien in der Subsahara durch B. duttoni tritt das Zecken-Rückfallfieber sporadisch und in kleinen Gruppen auf. Es wird bis heute im Nahen und Mittleren Osten, Südrussland, Indien und China, selten im Westen der USA (Grand Canyon, kalifornisches Bergland) und in Zentralamerika beobachtet. Die Übertragung erfolgt durch Zeckenstich.

Klinik.

Inkubationszeit: 2–18 Tage, durchschnittlich 7 Tage.

Symptome: Akuter Beginn mit hohem Fieber (39–41 °C), das 3–7 Tage andauert und dann plötzlich kritisch abfällt. Nach jeweils mehrtägigen, von Mal zu Mal länger anhaltenden fieberfreien Intervallen kommt es erneut zu Fieberschüben, die immer leichter verlaufen und schließlich aufhören. Begleitet ist das Fieber von Hinfälligkeit, Benommenheit bis zum Delir, Kopf-, Glieder- und Gelenkschmerzen, von petechialen Blutungen der Haut

und von Schleimhäuten, dolenter Leber- und Milzschwellung, manchmal von Meningitis und Hirnnervenlähmungen. Das Läuse-Fleckfieber verläuft schwerer als das von Zecken übertragene.

Diagnostik. Einfach zu verifizieren durch mikroskopischen Erregernachweis im Frischpräparat per Dunkelfeld oder in gewöhnlich gefärbten Blutausstrichen, die während des Fieberschubes anzufertigen sind. Anzüchtung und Differenzierung kann in Speziallabors erfolgen. Eine positive Weil-Felix-Reaktion des Serums stützt die Diagnose.

Therapie.
Antibiotika: Schnell und sicher wirken Erythromycin und Doxycyclin. Bei Läuse-Rückfallfieber genügt die Einmalgabe. Bei Zecken-Rückfallfieber sind über 10 Tage Doxycyclin (tgl. 2×100 mg) oder Erythromycin (tgl. 4×500 mg) erforderlich.

Jarisch-Herxheimer-Reaktion: Durch den plötzlichen, massiven Untergang der Spirochäten im Blut kommt es nach 1–4 Stunden in der Mehrzahl der Fälle zu einem Anfall mit hohem Fieber (41,5 °C und darüber), Schüttelfrost, Hyperventilation, Tachykardie und erhöhtem peripheren Gefäßwiderstand. Nach 10–30 Minuten fällt die Temperatur unter massivem Schweißausbruch und Auftreten eines Flush rapide ab. Peripherer Gefäßwiderstand und Blutdruck sinken schnell, so dass ein **hypovolämischer Schock** droht. Der Temperaturanstieg lässt sich durch vorbeugende Gabe von Hydrocortison und Paracetamol abschwächen. Die kardiovaskulären Störungen erfordern eine intensiv-medizinische Überwachung und Behandlung.

Prognose. Die Mortalität des Läuse-Rückfallfiebers konnte durch die Therapie von 30–70% auf unter 5% gesenkt werden. Das Zecken-Rückfallfieber verläuft milder, auch mit einer schwächeren Jarisch-Herxheimer-Reaktion.

10.2.26 Syphilis (Lues)

Erreger. Treponema pallidum (Subsp. pallidum) aus der Familie der Spirochaetaceae. Einziger natürlicher Wirt ist der Mensch. Die erworbene Syphilis wird durch Sexualkontakt übertragen, die konnatale diaplazentar. In Blutkonserven sterben die Treponemen bei 4 °C in 24 Stunden ab, so dass Transfusionen kaum noch als Ansteckungsquelle in Betracht kommen. Drogenabhängige können sich durch kontaminierte Spritzen infizieren.

Übertragung: Die Erreger durchdringen intakte Schleimhaut und Hautabschürfungen, nicht aber die unversehrte Haut. Sie erreichen schon nach Stunden die regionalen Lymphknoten und gelangen danach schnell in den ganzen Körper. Als primäre Reaktion entsteht an der Eintrittsstelle eine umschriebene ulzerierende Entzündung, zunächst mit granulozytärer, später mit lymphozytärer und plasmazellulärer Infiltration. Das anschließende sekundäre Stadium ist durch Hautreaktionen gegen hämatogen disseminierte Treponemen gekennzeichnet, die man in perivaskulären Infiltraten aus Lymphozyten und Plasmazellen findet. Im Tertiärstadium nach jahrelanger klinischer Latenz manifestiert sich der Entzündungsprozess gegen verbliebene Erreger mit Gummen aus nekrotisierendem Granulationsgewebe und einer obliterierenden Endarteriitis am Zentralnervensystem und in der Wand großer Arterien, hauptsächlich der Aorta.

Epidemiologie. Die Syphilis ist weltweit verbreitet, seit 1943 aber durch die Penicillintherapie stark zurückgedrängt worden. Am höchsten sind die Inzidenzraten in den Großstädten. Im Jahr 2002 wurden in Deutschland 2275 Fälle gemeldet. Männer erkranken häufiger als Frauen.

Klinik.
Inkubationszeit: Je nach der Größe des Inokulums 10–90 Tage, im Durchschnitt 3–4 Wochen. Bevor die erste Läsion sichtbar wird, hat die Treponemenkonzentration im Gewebe 10^7/g erreicht.

Primärstadium (Lues I): Beginn mit einer harten, schmerzlosen Papel an der Eintrittsstelle, die sich schnell in eine Erosion (▣ Abb. 10.16) oder in ein schmerzloses Ulkus mit derbem Randwall umwandelt (Primäraffekt, harter Schanker). Innerhalb einer Woche indolente Anschwellung der regionalen Lymphknoten, die sich hart anfühlen und verschieblich bleiben. Zusammen mit dem Ulkus ergibt sie den Primärkomplex. **Lokalisationen:** Penis, bei homosexuellen Männern auch Anus und Rektum, bei Frauen Vulva, Zervix und Peroneum, bei orogenitalem Kontakt Lippen, Mund- und Rachenschleimhaut. Die Primärläsionen sind hochgradig kontagiös, da sie massenhaft Treponemen enthalten. In unbehandelten Fällen Abheilung innerhalb von 4–6 Wochen.

Sekundärstadium (Lues II): Beginn 6–12 Wochen nach der Infektion. Schließt sich in 60–90% der Fälle an das Primärstadium an. Bei 15% der Patienten besteht noch ein abheilender Schanker.

Symptome: Zum Auftakt manchmal Allgemeinerscheinungen (Fieber, Unwohlsein, Kopf- und Halsschmerzen, Anorexie, Gewichtsverlust). Die typischen Manifestationen sind Haut- und Schleimhautläsionen kombiniert mit einer generalisierten Lymphadenopathie (▣ Abb. 10.17). Initial treten symmetrische makulöse Exantheme auf mit linsengroßen Flecken (Roseolen) an den seitlichen Stammpartien, am Oberbauch und als Besonderheit auch an Fußsohlen und Handflächen. Seltener haben die Exantheme eine papulopustulöse oder psoriasiforme Note. Inguinal, genitokrural und perianal können Fluoreszenzen erodieren und nässen. Sekretreiz und mechanische Irritation lassen dann beetartig proliferierende Papeln (Condylomata lata) entstehen, die durch hohen Gehalt an Treponemen hochinfektiös sind. Kopfhautbefall kann zu umschriebenem Haarausfall (Alopecia areata) führen. Bei 10–15% der Patienten entwickeln sich oberflächliche Schleimhauterosionen (mucous patches), silbergraue, schmerzlose Flecken mit rotem Rand. Man sieht sie an Lippen, Mundschleimhaut, Tonsillen, Rachenwand, Larynx, Glans penis, Vulva und Vagina. Relativ seltene Manifestationen sind Uveitis, Periostitis, Arthritis, Hepatitis, Nephritis, hypertrophe Gastritis,



Abb. 10.16. Syphilis: Erosivschanker als Primäraffekt (aus Braun-Falco et al. Dermatologie und Venerologie. 5. Aufl., Springer, Berlin 2005)



Abb. 10.17. Syphilis II mit lichenoidem papulonodulärem Syphilid (aus Braun-Falco et al. Dermatologie und Venerologie. 5. Aufl., Springer, Berlin 2005)

Proktitis und Meningitis. Die Erscheinungen der Sekundärsyphilis klingen nach 3–12 Wochen spontan ab.

Latenzstadium:

- **Frühlatenz:** Beginnt nach Abklingen des Sekundärstadiums und dauert 2 Jahre. In dieser Zeit, gewöhnlich nur bis zu einem Jahr, können Symptome der sekundären Syphilis rezidivieren. Die Diagnose ergibt sich aus den positiven Seroreaktionen. Die Patienten sind noch potenziell kontagiös. Bis zum Ende der Frühlatenz genügt eine Kurztherapie, da sich die Teponemen bis dahin wahrscheinlich relativ schnell teilen.
- **Spätlatenz:** Schließt sich an die Frühlatenz an und dauert bis zum Auftreten von Symptomen des Tertiärstadiums, das ein Drittel der Patienten nach 10–40 Jahren befällt, wenige schon früher. Bei den übrigen zwei Dritteln dauert die Spätlatenz bis ans Lebensende. Sexualpartner werden nicht mehr infiziert, doch besteht noch ein Übertragungsrisiko von der Mutter auf den Feten und durch Blutübertragungen. Da sich die Treponemen im Spätstadium langsamer teilen, ist wie bei tertiärer Lues eine längere Therapiedauer erforderlich.

Tertiärstadium (Lues III): Es tritt mit folgenden Manifestationen in Erscheinung:

- **Spezifische Granulome:** Syphilide der Haut (rötlich-braune, bis erbsgroße Knoten in girlandenförmiger Anordnung) und Gummen (größere, schmerzlose, derbe, prall-elastische Knoten, die zur Einschmelzung und Vernarbung neigen). Kutane Gummen entstehen in der Subkutis, wölben die Haut vor und zerfallen in scharf begrenzte Ulzera (Abb. 10.18). Im Gesicht und Mundbereich können sie zu Destruktionen führen (Perforation von Gaumen und Nasenseptum, Sattelnase), im Knochen zu Frakturen, in der Leber zum Ikterus.
- **Kardiovaskuläre Syphilis:** Durch eine Endarteriitis obliterans der Vasa vasorum kommt es an großen Arterien zur Medianekrose. Es resultieren Aortitis, Aneurysmen vorwiegend der aszendierenden Aorta, Aorteninsuffizienz und Stenosierung der koronaren Ostien.
- **Späte Augenläsionen:** Iritis und Chorioretinitis. Entrundung der Pupille durch Irisadhäsion.
- **Neurosyphilis:** Sie tritt in 2 Hauptformen auf:
  - **Meningovaskuläre Neurosyphilis:** Arteriitis im Bereich der Meningen, des Hirngewebes und des Rückenmarks

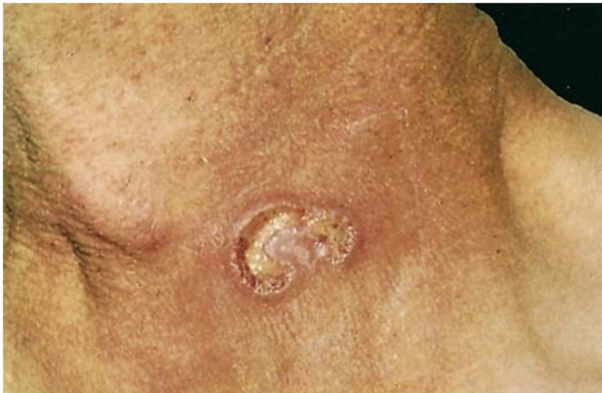


Abb. 10.18. Syphilis III mit Gumma am Hals (aus Braun-Falco et al. Dermatologie und Venerologie. 5. Aufl., Springer, Berlin 2005)

mit ischämischen Insulten, fokalen und generalisierten Krämpfen. Meningomyelitiden bewirken Rückenschmerzen, Muskelatrophien, Sensibilitätsstörungen und Paresen.

- **Parenchymatöse Neurosyphilis (progressive Paralyse, Tabes dorsalis):** Symptome der progressiven Paralyse: Demenz, Gedächtnisverlust, Sprachstörungen, Tremor, Krämpfe ohne Bewusstseinsverlust, apoplektische Episoden mit transitorischer Hemiplegie und Aphasie, Inkontinenz. Pathologisch-anatomisch liegen Hirnatrophie, Infiltrationen der vorderen zwei Drittel der Rinde mit Lymphozyten und Plasmazellen und fokale Demyelinisierungen vor.
  Symptome der Tabes dorsalis: Lanzinierende (blitzartige) Schmerzattacken in den Beinen oder Füßen, gastrische Schmerzkrisen, Verlust des Vibrations- und Temperaturempfindens, ataktische Gangstörungen, Impotenz, Verlust der Sehnenreflexe, lichtstarre Pupillen bei erhaltener Konvergenzreaktion und Miosis (Argyll-Robertson-Zeichen). Die Hinterstränge sind atrophisch, die hinteren Wurzeln degeneriert (wahrscheinlich durch Verdickung der Pia mater).

Reinfektion: Schon im Primärstadium bildet sich eine Immunität aus, die gewissen Schutz vor erneuter Ansteckung gibt. Im Sekundärstadium kommen Reinfektionen kaum noch vor, doch besteht noch Kontagiosität. Im Tertiärstadium sind Reinfektionen ausgeschlossen. Kontagiosität besteht nicht mehr.

Konnatale Syphilis: Das **Infektionsrisiko** für den **Feten** ist bei unbehandelter primärer und sekundärer Syphilis der Mutter sehr hoch, geht in der Frühlatenz stark zurück und hört in der Spätlatenz ganz auf. Die Ansteckung erfolgt erst nach dem 4. Monat, wenn sich die Plazenta entwickelt hat und die immunologische Reaktivität des Feten beginnt. Je frischer die Infektion der Mutter, desto schwerer die Erkrankung des Feten. Bei hoher treponemaler Bakteriämie der Mutter im 4. Schwangerschaftsmonat, z.B. nach Infektion bei der Konzeption, kommt es in der zweiten Schwangerschaftshälfte zum Abort. Jahre später können diese Mütter jedoch gesunde Kinder gebären. Die Syphilis der Lebendgeborenen unterteilt man in eine **frühe** und **späte Form.**

Frühe konnatale Syphilis: In diese Gruppe gehören:
- Frühgeborene mit sekundärer Syphilis (Ansteckung der Mutter vor der Schwangerschaft)
- ausgetragene Neugeborene mit fulminanter Syphilis (Ansteckung der Mutter kurz vor der Geburt)
- gesund erscheinende Neugeborene, die 2–10 Wochen nach der Geburt an sekundärer Syphilis erkranken (Ansteckung der Mutter vor der Schwangerschaft).
  Symptome: Bullöse oder papulosquamöse Exantheme, vor allem an Handflächen und Fußsohlen (Pemphigus syphiliticus), Läsionen an Mund und Nase (Rhinitis syphilitica), generalisierte Lymphknotenschwellungen, im Verlauf Osteochondritis der Rippen und langen Röhrenknochen, selten Meningitis und Hydrozephalus. Die Hautläsionen sind infektiös.

Späte konnatale Syphilis: Die Infektion erfolgt mit einer relativ geringen Zahl von Treponemen, da sich die Schwangere in der Latenzphase oder im Tertiärstadium der Syphilis befindet. Läsionen treten frühestens nach dem 2. Lebensjahr auf und bleiben in 60% der Fälle ganz aus. Sie entsprechen mit einigen Abweichungen denen der tertiären Syphilis der Erwachsenen.

Symptome: Hutchinson-Trias (tonnenförmige Deformation der bleibenden oberen Schneidezähne, Keratitis parenchymatosa, Innenohrschwerhörigkeit infolge Schädigung des 8. Hirnnervs), Sattelnase, Knochenveränderungen (Stirnhöcker, Säbelscheidentibia) durch hyperplastische Osteochondritis. Bei 15% der Kinder kommt es zur typischen Neurosyphilis. Kardiovaskuläre Läsionen bleiben aus.

Diagnostik.

Klinisch: Die Symptome des primären, sekundären und tertiären Stadiums sind nicht luesspezifisch, aber verdächtig genug, um eine serologische Klärung zu veranlassen.

Bakteriologisch: Anzüchtung der Erreger auf Nährböden nicht möglich. Direkter Treponemen-Nachweis in Nativpräparaten aus primären und sekundären Läsionen auf dem Objektträger im Dunkelfeldmikroskop. Nicht verwertbar in Abstrichen aus der Mundhöhle und im Analbereich. Erfordert erfahrene Untersucher. Negatives Ergebnis schließt Lues nicht aus.

Serologisch: Spezifisch sind Tests auf Antikörper gegen Treponemen, unspezifisch Tests auf Antikörper gegen Kardiolipin, ein aus Rinderherz extrahiertes Lipidantigen.

- **TPHA-Test (T.-pallidum-Hämagglutinationstest):** Antikörper gegen Treponemen agglutinieren mit T.-pallidum-Antigen beladenen Erythrozyten. Suchtest von hoher Spezifität und Sensitivität. Positiv (Titer >1:80) ab der 3.–4. Woche nach der Infektion über viele Jahre, auch nach Ausheilung. Kann im frühen Primärstadium noch negativ sein.

Indikationen: Klinischer Verdacht auf Syphilis, Routineuntersuchung in der Frühschwangerschaft, von Blutspendern und Blutkonserven. Positive Ergebnisse erfordern einen Bestätigungstest (▶ unten).

- **FTA-ABS-Test (Fluoreszenz-Treponema-Antikörper-Absorptions-Test):** Auf einem Objektträger fixierte Treponemen werden mit Patientenserum zusammengebracht und absorbieren daraus die spezifischen Treponemenantikörper (vom Typ IgG oder IgM). Nach Abspülen des Serums werden die Antikörper mit fluoreszeinmarkiertem Antihumanglobulin (gegen IgG oder IgM) markiert und im Fluoreszenzmikroskop sichtbar. **Bestätigungstest von hoher Spezifität und Sensitivität**. Positiv (reaktiv) ab der 3. bis 4. Woche nach der Infektion, oft lebenslang.
  Indikation: Positiver TPHA-Test, Beurteilung der Aktivität. Bei frischer, aktiver Lues sind IgM-Antikörper, bei inaktiver nur IgG-Antikörper nachweisbar.
- **VDRL-Test (Venereal-Disease-Laboratory-Test):** Erfasst nicht-treponemale Antikörper gegen das Lipidantigen Kardiolipin. Positiv ab der 4. bis 6. Woche nach der Infektion bzw. 3–7 Tage nach Auftreten des Primäraffekts, zu 100% im Sekundärstadium, 95% im Latenzstadium und 88–88% bei tertiärer Lues. Nach ausreichender Therapie Titerabfall um 3–4 Stufen innerhalb von 3–12 Monaten. Titer über 1:16 sind noch behandlungsbedürftig. Falsch positive Reaktionen u.a. bei Kollagenosen, Mononukleose, Hepatitis, Herpes und Masern. Jeder positive Befund bedarf der Bestätigung durch TPHA- oder FTA-ABS-Test.
  Indikationen: Einfacher Suchtest (mit Einschränkungen), Therapiekontrolle, Beurteilung der Therapiebedürftigkeit.

Liquoruntersuchung: Indiziert:

- zur Bestätigung der Diagnose Neurosyphilis bei Patienten mit neurologischen Symptomen
- zum Nachweis oder Ausschluss einer asymptomatischen Neurosyphilis bei unbehandelten Patienten mit unbekannter oder mehr als einjähriger Dauer der Syphilis. Nur Treponemenantikörper im Liquor, die im ZNS gebildet wurden, beweisen eine Neurosyphilis. Von passiv aus dem Serum übergetretenen Antikörpern können sie durch Vergleich der FTA-ABS-Titer von Serum und Liquor (bezogen auf die IgG-Konzentration) erfasst werden. Übersteigt die Relation Liquor-Titer/g IgG zu Serum-Titer/g IgG den Wert 2, ist eine Neurosyphilis anzunehmen und eine entsprechende Therapie durchzuführen.

Therapie.

Frühsyphilis (Primär-, Sekundär- und frühes Latenzstadium): Penicillin G Benzathin 2,4 Mill. IE i.m. (1,2 Mill. IE i.m. in jede Gesäßbacke) als Einmaldosis. Bei nachgewiesener Penicillinallergie Doxycyclin 2-mal 100 mg/Tag p.o. für 2 Wochen.

Latenzstadium (oder Latenz von unsicherer Dauer), kardiovaskuläre oder benigne tertiäre Syphillis:

- **Bei normaler Lumbalpunktion:** Penicillin G Benzathin 2,4 Mill. IE i.m. einmal wöchentlich für 3 Wochen. Alternativ Doxycyclin 2-mal 100 mg/Tag p.o. für 4 Wochen.
- **Bei abnormer Lumbalpunktion:** wie bei Neurosyphilis.

Neurosyphilis (asymptomatisch oder symptomatisch):

- wässeriges Penicillin G 18–24 Mill. IE/Tag i.v., verteilt auf 3–4 Mill. IE alle 4 Stunden oder als Dauerinfusion, für 10–14 Tage oder
- wässeriges Penicillin G Prokain (2,4 Mill. IE/Tag i.m.) plus orales Probenecid (2-mal 500 mg/Tag) beides für 10–14 Tage.

Bei Penicillinallergie vorher Desensibilisierung.

10.3 Infektionen durch Protozoen

Infektionen durch Protozoen

Tryptanosomiasis
- Schlafkrankheit (HAT)
- Chagas-Krankheit (amerikanische Tryptanosomiasis)

Leishmaniosen
- Viszerale Leishmaniose (Kala Azar)
- Kutane Leishmaniose
- Mukokutane Leishmaniose (Espundia)

Malaria
Toxoplasmose
Amöbiasis
Gardiasis
Kryptosporidiose
Isosporiasis
Cyclosporiasis
Mikrosporidiose

10.3.1 Trypanosomiasis

Schlafkrankheit (Human African Trypanosomiasis: HAT)

Erreger. Trypanosoma brucei gambiense (Zentral- und Westafrika) und Trypanosoma brucei rhodesiense (Ostafrika). Beide sind begeißelte Protozoen aus der Flagellaten-Familie und werden von den Blut saugenden Tsetse-Fliegen übertragen (Abb. 10.19). Mit der Blutmahlzeit gelangen sie über den Darm in die Speicheldrüsen der Fliegen. Auf diesem Weg durchlaufen sie einen komplizierten Vermehrungszyklus aus dem wieder infektiöse Formen hervorgehen. Im Blut des Menschen vermehren sich die Parasiten bis sie von spezifischen Antikörpern lysiert werden. Stets entgehen jedoch einige Trypanosomen der immunologischen Zerstörung, indem sie ihre Oberflächenantigene verändern und einen neuen Vermehrungszyklus beginnen, falls keine Therapie erfolgt. Solche Zyklen können sich über Monate wiederholen. Im fortge-

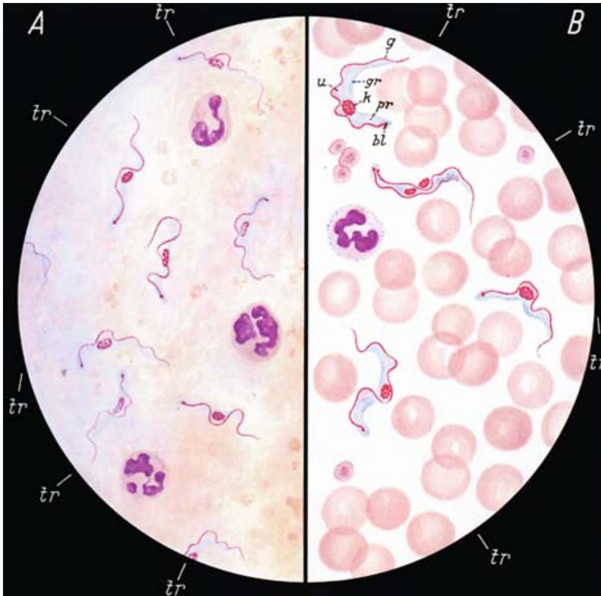


Abb. 10.19. Schlafkrankheit (Trypanosoma gambiense). **Links** im dicken Tropfen Trypanosomen (tr) mit rotem Kern und geschwungener Geißel, die an einem Ende den kleinen roten Geißelkern aufweist. **Rechts** Ausstrichpräparat, das die Trypanosomen etwas deutlicher zeigt: Kern (k), Kinetoplast (bl), Geißel (g), Protoplasma (pr) mit dunklen Granula (gr). (aus Löffler et al. Atlas der klinischen Hämatologie. 6. Aufl., Springer, Berlin 2004)

schrittenen Stadium der Infektion dringen die Trypanosomen auch in die interstitielle Flüssigkeit vieler Organe, vor allem des Myokards und Gehirns ein.

Epidemiologie. Die afrikanische Schlafkrankheit kommt ausschließlich südlich der Sahara vor und zählt zu den großen Tropenkrankheiten. Haupterregerreservoir für T. b. gambiense ist der Mensch, für T. b. rhodesiense sind es Wildtiere, besonders Antilopen, mit relativer Toleranz für den Erreger. In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts haben Epidemien der Schlafkrankheit in vielen Regionen Afrikas hunderttausende von Opfern gefordert. Gegenwärtig werden pro Jahr rund 20.000 neue Fälle gemeldet.

Klinik.

Westafrikanischen Schlafkrankheit (durch T. b. gambiense): Der Verlauf ist chronisch und lässt sich in 3 Stadien gliedern.

- **Stadium I:** 2–6 Wochen nach dem Insektenstich Entwicklung eines schmerzhaften, dunkelroten Knotens an der Stelle der Inokulation. Diese initiale Läsion bildet sich spontan zurück und bleibt bei Einheimischen nicht selten aus.
- **Stadium II:** Nach einigen Monaten lymphogene und hämatogene Dissemination der Trypanosomen mit starker Parasitämie.

  Symptome: Mehrtägige Fieberschübe, die von afebrilen Perioden abgelöst werden. Generalisierte Lymphknotenschwellungen, besonders im hinteren Halsdreieck. Hepatosplenomegalie. Kopf- und Gliederschmerzen, Tachykardie, Gewichtsverlust. Diskrete EKG-Veränderungen sind häufig, klinische Zeichen der Herzbeteiligung nur selten anzutreffen. Nach Monaten gehen Fieberperioden und Lymphknotenschwellung auch ohne Behandlung allmählich zurück. Es folgt eine asymptomatische Phase, die Monate oder sogar Jahre dauern kann.
- **Stadium III:** ZNS-Invasion mit progredienter Meningoenzephalitis. Beginn Jahre nach der Infektion, Dauer bis zum letalen Ausgang nach Monaten oder wenigen Jahren.

  Symptome: Initial Nachlässigkeit, Gleichgültigkeit. Dann Schläfrigkeit am Tage, oft kombiniert mit nächtlicher Unruhe und Schlafstörung. Schließlich neurologische Ausfallserscheinungen (extrapyramidale Störungen, Hirnnervenlähmungen), Kopf- Nacken- und Rückenschmerzen, final Stupor und Koma.

Klinik der ostafrikanischen Schlafkrankheit (durch T. b. rhodesiense): Die Symptome sind ähnlich wie bei der westafrikanischen Schlafkrankheit. Der Verlauf ist jedoch akuter, ohne scharfe Abgrenzung der drei Stadien. Viel häufiger und schwerer sind kardiale Manifestationen, denen die Patienten oft erliegen, bevor die ZNS-Läsionen beginnen. Es kommen hämolytische Anämien und Blutungen durch disseminierte intravaskuläre Gerinnung vor. Bei Touristen treten die Symptome der Allgemeininfektion (Fieber, Kopfschmerz, Unwohlsein) schon gegen Ende ihres Aufenthaltes oder kurz nach der Heimkehr auf. Exitus innerhalb von 9 Monaten.

Diagnostik.

Klinisch: Indizien sind Aufenthalt im Endemiegebieten, Insektenbiss, Primäraffekt an der Haut, Lymphknotenschwellungen im hinteren Halsdreieck und Tagesschlaf.

Laboruntersuchung: In der Fieberphase mikroskopischer Erregernachweis im Blutausstrich oder dicken Tropfen mit Giemsafärbung (Abb. 10.19). Auch im Liquor, im Knochenmark und in Lymphknotenpunktaten sind Trypanosomen zu finden. Im Stadium III haben 50% der Patienten Trypanosomen im Liquor. Da Trypanosomen auf B-Lymphozyten als unspezifisches Mitogen wirken, ist die IgM-Fraktion im Serum stark erhöht. Serologische Diagnose mittels ELISA oder KBR.

Therapie.

Westafrikanische Schlafkrankheit: Im Stadium I und II mit Suramin (Germanin®) oder Pentamidin (Pentacarinat®). Im Stadium III mit Eflornithin (Ornidyl®).

Ostafrikanische Schlafkrankheit: Im Stadium I und II mit Suramin. Im Stadium III mit Melarsoprol (Arsobal®), das zur Arsen-Enzephalopathie führen kann.

Prognose. In unbehandelten Fällen infaust. In den Stadien I und II bei adäquater Therapie fast immer prompte Ausheilung. Im Stadium III Heilungschancen bis 90%, doch bleiben in manchen Fällen neurologische Defizite zurück. Die ostafrikanische Schlafkrankheit hat eine schlechtere Prognose als die westafrikanische. Reinfektionen kommen vor, da die Infektion keine Immunität hinterlässt. Es gibt keine Vakzine.

Chagas-Krankheit (Amerikanische Trypanosomiasis)

Erreger. Trypanosoma cruzi, ein Flagellat, die durch den Kot von Raubwanzen (Triatoma festans u.a.) übertragen wird. Bei der Blutmahlzeit von infizierten Wirten (Mensch und viele Säugetierarten) gelangen die Parasiten in den Darm der Wanzen und vermehren sich dort. Auf der Haut des Menschen lagern die Wanzen während des Blutsaugens infektiösen Kot ab, aus dem die motilen Trypanosomen durch die Stichstelle, kleine Kratzwunden oder die intakte Schleimhaut (Konjunktiven) in den Körper eindringen. Sie werden von Makrophagen und Gewebezellen, vor allem von Muskelzellen (Herz, Skelett- und glatte Muskeln) aufgenommen und können sich nur intrazellulär und nach Umwandlung in geißellose Formen vermehren. Die bis zu 500 Parasiten enthaltenden Makrophagen werden als Pseudozysten bezeichnet. Nach etwa 5 Tagen nehmen die Trypanosomen wieder die begeißelte Form an, schwärmen ins Blut aus und befallen weitere Zellen. Anders als bei den Trypanosomen der Schlafkrankheit ändert sich ihre Antigenität nicht. Der akuten lokalen und Allgemeininfektion folgt ein Latenzstadium, das Jahre, Jahrzehnte oder lebenslang dauert. Nur in 20–40% der Fälle folgt ein chronisches Stadium mit kardialen (30%), intestinalen (6%) oder neurologischen (3%) Manifestationen. An deren Pathogenese könnten Autoimmunreaktionen beteiligt sein, da die Läsionen in diesem Stadium keine Erreger mehr enthalten.

10

Epidemiologie. Vorkommen im Verbreitungsgebiet der Raubwanzen: Mittel- und Südamerika, insbesondere in den Slums und auf dem Lande. Reservoire für T. cruzi sind Haustiere, Wildtiere und der Mensch. Die Zahl der infizierten Menschen wird auf 18 Millionen geschätzt, die Zahl der jährlichen Todesfälle auf 45.000. Die Übertragung kann auch diaplazentar und durch Bluttransfusionen erfolgen. In letzter Zeit haben Blutspender südamerikanischer Herkunft in den USA einige Krankheitsfälle verursacht.

Klinik. Die Infektion erfolgt meistens schon im Kindesalter. Im Krankheitsverlauf sind 3 Phasen zu unterscheiden.

- **Akute Phase:** Inkubationszeit 7–30 Tage. Lokale entzündliche Reaktion an der Haut mit regionaler Lymphknotenschwellung, nach Schmierinfektion auch Konjunktivitis mit Lidödem. Fast gleichzeitig Fieber, Ödeme, generalisierte Lymphknotenschwellungen, Hepato- und Splenomegalie. Selten floride Myokarditis, noch seltener Meningoenzephalitis, beide mit hoher Mortalitätsrate. In der Regel spontane Rückbildung der Symptome in einigen Wochen. Bei etwa 50% der Infizierten geht die akute Phase unbemerkt vorüber.
- **Latente Phase:** Fortbestehen der Infektion, aber ohne Krankheitszeichen. Nachweisbar sind Antikörper, in 20–60% der Fälle auch Trepanosomen im Blut (per Xenodiagnose oder PCR). Bei der Mehrzahl der Patienten bleibt diese Phase ein Dauerzustand.
- **Chronische Phase:** Spätmanifestationen der Infektion nach 10–20 Jahren, die bei 20–40% der Patienten auftreten:
  - Chronische Kardiomyopathie (30%) durch eine Panmyokarditis mit biventrikulärer Herzinsuffizienz, Reizleitungsstörungen und finalem Herzversagen.
  - Megaösophagus und Megakolon (6%) durch Läsion und Untergang intramuraler autonomer Ganglienzellen. **Komplikationen:** Refluxsymptome, Dysphagie Aspirationspneumonie, Obstipation, Volvolus.
  - Periphere Neuropathie (3%) mit Ausfall der Sehnenreflexe.

Diagnostik. In der akuten Phase durch Erregernachweis, in der latenten und chronischen Phase durch den Nachweis von Antikörpern im Serum.

Erregernachweis: Frühestens 7–12 Tage nach der Infektion findet man Trypanosomen in Giemsa-gefärbten Blutausstrichen oder dicken Tropfen. Manchmal ist erst die Blutkultur positiv. Im Latenzstadium und in der chronischen Phase gelingt der Erregernachweis häufig nicht, am ehesten durch den Xenotest, bei dem man trypanosomenfreie Raubwanzen zum Blutsaugen ansetzt und später ihren Darminhalt auf Erreger untersucht. Neuerdings wird die PCR zum Nachweis von Trypanosomen-DNA eingesetzt.

Antikörpernachweis: Zur Anwendung gelangen Komplementbindungsreaktion, Immunfluoreszenztest und ELISA. Ein positives Ergebnis sollte mit zwei anderen Tests verifiziert werden, da falsch positive Resultate bei Infektionen mit anderen Parasiten und Autoimmunkrankheiten vorkommen.

Therapie. Nur in der akuten Phase erfolgversprechend. Deshalb ist die Frühdiagnose von größter Bedeutung. Heilungsraten bis zu 80% wurden mit Nifurtimox und Benznidazol erzielt. Die Manifestationen der chronischen Phase sprechen auf Antibiotika nicht mehr an. Sie können nur symptomatisch behandelt werden.

Prophylaxe. Großflächige Vektorbekämpfung mit Insektiziden, Gebrauch von Moskitonetzen, Verbesserung der Wohnverhältnisse, serologisches Screening von Blut- und Organspendern.

10.3.2 Leishmaniosen

Viszerale Leishmaniose (Kala Azar)

Erreger. Leishmania-donovani-Komplex (L. donovani, L. infantum, L. chagasi), obligat intrazelluläre Protozoen aus der Flagellatenfamilie, die von weiblichen Sandmücken (Phlebotomen) übertragen werden (Abb. 10.20). Von infizierten Wirten (Mensch, Hund, kleine Nager) nehmen die Mücken bei der Blutmahlzeit geißellose, in Monozyten eingeschlossene Formen auf, aus denen im Mückendarm begeißelte Parasiten hervorgehen. Diese werden nach dem Mückenstich in die Hautwunde regurgitiert und hier sofort von Makrophagen aufgenommen. In den Phagozyten gehen die begeißelten in unbegeißelte Formen über und vermehren sich durch Zweiteilung bis die Zelle platzt. Nach erneuter Phagozytose wiederholt sich der intrazelluläre Vermehrungsprozess. Von den infizierten Makrophagen werden die Parasiten dann in die regionalen Lymphknoten und hämatogen in das gesamte Monozyten-Makrophagen-System verschleppt. Die Immunantwort des Organismus erfolgt ähnlich wie bei der Tuberkulose durch die Aktivierung von T-Lymphozyten und Granulombildung. In der Mehrzahl der Fälle werden die Leishmanien dadurch schon frühzeitig eliminiert, so dass die Infektion subklinisch verläuft. Bei herabgesetzter zellgebundener Immunabwehr kommt es dagegen zu einer schweren Erkrankung (Kala-Azar-Syndrom) mit Fieber, Schwellung von Leber, Milz und Lymphknoten sowie einer Panzytopenie durch Hypersplenismus und Knochenmarkbefall.

Epidemiologie. Vorkommen in 88 Ländern subtropischer und tropischer Gebiete außer Australien: Indien, China, Südrussland, Nordafrika, Mittelmeergebiet, Vorderer Orient, Süd- und Mittelamerika. Zusammengerechnet sind mit allen Leishmanien-Spezies weltweit 12 Millionen Menschen infiziert. Die WHO rechnet mit 2 Millionen Neuerkrankungen pro Jahr. Der Anteil der viszeralen Leishmaniose-Fälle wird nicht angegeben. Selten wurden Übertragungen durch Bluttransfusionen und Geschlechtsverkehr beobachtet. Kinder und junge Erwachsene sind am empfänglichsten.

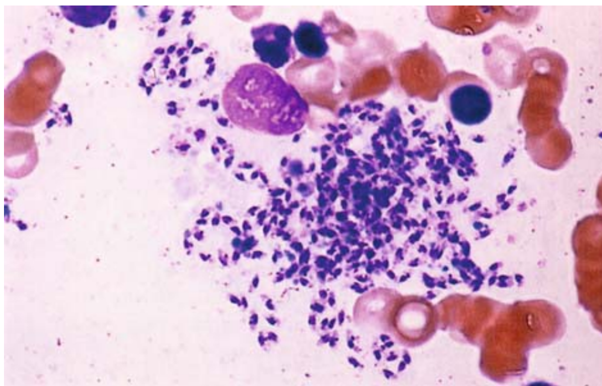


Abb. 10.20. Viszerale Leishmaniose. Knochenmarkausstrich mit freiliegenden Leishmanien aus einem Makrophagen, der beim Ausstrich zerrissen wurde (aus Löffler et al. Atlas der klinischen Hämatologie. 6. Aufl., Springer, Berlin 2004)

Klinik.

Inkubationszeit: Wochen oder Monate, bis zu einem Jahr. Die Läsion an der Stichstelle bleibt gewöhnlich unbemerkt.

Symptome: Akuter Beginn mit Fieber (2 Maxima in 24 Stunden), Husten, Pneumonie und Durchfällen, oft auch Nasenbluten. Schwellung von Leber, Milz und vor allem der inguinalen Lymphknoten. Das Hautkolorit kann erdgrau werden (daher der Name Kala Azar = schwarzes Fieber). In Endemiegebieten auch schleichender Beginn mit zunehmender Hinfälligkeit und Schmerzen im linken Oberbauch durch großen Milztumor. Mortalität in unbehandelten Fällen 80–90% innerhalb von 1–2 Jahren. Bei manchen Überlebenden entwickeln sich nach 1–2 Jahren knotige Hautläsionen mit hohem Parasitengehalt.

Diagnostik.

Erregernachweis: In Giemsa-gefärbten Ausstrichen des Knochenmark- oder Milzpunktats. Erregerkultur auf Spezialnährböden und DNA-Nachweis mittels PCR werden selten benötigt.

Serologisch: Durch Antikörpernachweis (IF oder ELISA). Der Kutantest auf zellvermittelte Immunität (analog der Tuberkulinprobe) wird erst in der Rekonvaleszenz positiv.

Laborbefunde: Panzytopenie, mit der Milzgröße und Krankheitsdauer zunehmend. Häufig Hämoglobinwerte von 8 g/dl und Leukopenien mit 2400/mm^3 und relativer Lymphozytose. Thrombopenien meistens moderat. Ausgeprägte polyklonale Hypergammaglobulinämie.

Therapie. Mittel der Wahl ist Pentamidin i.v. oder i.m. für 28 Tage. Alternativ Natriumstiboglukonat oder Amphotericin B. Gute Heilungschancen.

Kutane Leishmaniose

Erreger.

In der Alten Welt: Leishmania tropica, Leishmania major, Leishmania aethiopica.

In der Neuen Welt: Leishmania-mexicana-Komplex (L. mexicana, L. amazonensis).

Alle sind obligat intrazelluläre Protozoen aus der Flagellatenfamilie, die in gleicher Weise wie L. donovani von weiblichen Sandmücken (Phlebotomen) übertragen werden und sich in Makrophagen nach der Transformation in geißellose Formen vermehren. Die klinischen Manifestationen bleiben auf Haut und regionale Lymphknoten beschränkt. Sie heilen unter Narbenbildung spontan ab.

Epidemiologie. Weite Verbreitung in subtropischen und tropischen Regionen, gebunden an das Vorkommen von Phlebotomen. Erregerreservoire: Mensch, Hund, Nagetiere. An der französischen Mittelmeerküste werden jährlich annähernd 100 neue Fälle beobachtet. Hunde seien dort bis zu 50% verseucht. In Europa sind Importfälle keine Seltenheit.

Klinik.
Inkubationszeit: Wenige Wochen bis mehrere Monate, selten Jahre.

Symptome: An der Stichstelle einzeln (L. tropica) oder multipel (L. major) auftretende juckende Papel mit umgebendem Erythem, die an Größe zunimmt, zentral ulzeriert und sich mit einer Kruste bedeckt (Abb. 10.21). Der Randwall ist erhaben, oft hyperpigmentiert und scharf gegen die Umgebung abgegrenzt. Manchmal schwellen die regionalen Lymphknoten an. Die Abheilung erfolgt mit einer gefälteten Narbe nach einem weniger (L. major) oder länger (L. tropica) als einem Jahr dauernden Zeitraum. Die Ulzera sind schmerzlos und führen nicht zu Allgemeinsymptomen.



Abb. 10.21. Ausgedehnte Ulzeration bei kutaner Leishmaniose der Alten Welt (aus Braun-Falco et al. Dermatologie und Venerologie. 5. Aufl., Springer, Berlin 2005)

L. aethiopica und L.-mexicana-Komplex können bei Immunschwäche zur diffusen kutanen Leishmaniose mit chronischen nodulären Hautläsionen führen, die viele Parasiten, aber wenige Lymphozyten enthalten.

Diagnostik. Erregernachweis in Abstrichen vom Rande des Geschwürs oder Lymphknotenaspiraten entweder mikroskopisch, nach Giemsa-Färbung oder Anzüchtung auf Nährböden. Serologische Tests sind wegen gewöhnlich niedriger Antikörpertiter unergiebig. Dagegen wird der Leishmania-Hauttest positiv.

Therapie. Das Mittel der Wahl scheint Itraconazol (600 mg/Tag p.o. für 28 Tage) zu sein.

Mukokutane Leishmaniose (Espundia)

Erreger. Leishmanien des Subgenus Viannia (L. braziliensis, L. guyanensis, L. panamensis), die nur in der Neuen Welt vorkommen und von Sandmücken übertragen werden.

Epidemiologie. Die mukokutane Variante ist eine Zoonose unter kleinen Nagetieren in den Tropenwäldern Südamerikas, hauptsächlich des Amazonasgebietes. Übertragungen auf den Menschen haben häufig bei Rodungen in den enzootischen Arealen stattgefunden.

Klinik.
Inkubationszeit: 2–3 Monate.

Symptome: Beginn mit einem Ulkus, wie bei der kutanen Leishmaniose, das nach 6–15 Monaten vernarbt. Innerhalb eines Jahres oder nach Jahren metastasiert die Infektion in das nasopharyngeale Gewebe. Es entstehen Geschwüre an der Zungen-, Wangen- und Nasenschleimhaut, die zu mutilierenden Veränderungen an Gaumen und Nase führen, auch zu bedrohlichen Sekundärinfektionen.

Diagnostik. Exposition im Endemiegebiet. Erregernachweis in Abstrichen von den Läsionen (oft spärlich). Positiver Leishmanien-Kutan-Test.

Therapie. Amphotericin B oder fünfwertige Antimonpräparate.

10.3.3 Malaria

Erreger.
Arten: Vier von weiblichen Anophelesmücken übertragene Spezies der Gattung Plasmodien, die Leberzellen und Erythrozyten des Menschen befallen:
- **Plasmodium falciparum:** Malaria tropica
- **Plasmodium vivax:** Malaria tertiana
- **Plasmodium ovale:** Leichte Form der Malaria tertiana
- **Plasmodium malariae:** Malaria quartana.

Entwicklung und Vermehrung der Plasmodien in der Mücke: Aufnahme von Gametozyten aus dem Blut infizierter Menschen → Verschmelzung von (männlichen) Mikrogameten mit (weiblichen) Makrogameten im Mückendarm zur diploiden Zygote (Ookinet), die in der Darmwand ausreift und in eine Oozyste mit mehreren tausend durch Reduktionsteilung haploid gewordene Sporozoiten übergeht → Zerfall der Oozyste, Ansammlung der infektionstüchtigen Sporozoiten im Mückenspeichel.
Entwicklung und Vermehrung der Plasmodien im Menschen:

- **Intrahepatisch:** Initial schnelles Eindringen der injizierten Sporozoiten in die Hepatozyten (ein Exemplar pro Zelle) → intrazelluläre Entwicklung jedes Sporozoiten zum Gewebeschizonten, der durch haploide Mitose (Schizogony) bis zu 40.000 Merozoiten liefert → Ruptur der Schizonten und Freisetzung der Merozoiten (nach 6–15 Tagen) → Befall weiterer Hepatozyten (Wiederholung des Vermehrungszyklus) und der Erythrozyten. Bei Infektionen mit P. vivax und P. ovale entstehen aus einigen Sporozoiten statt Gewebeschizonten kleine einkernige Hypnozoiten, die in den Hepatozyten Monate bis Jahre persistieren und zu Malariarückfällen führen können.
- **Intraerythrozytär:** Rezeptorvermitteltes Eindringen der Merozoiten in die Erythrozyten (ein Exemplar pro Zelle) → Entwicklung jedes Merozoiten zum ringförmigen Trophozyten der unter Konsum des Hämoglobins zum vielkernigen Schizonten heranwächst → Zerfall des Schizonten je nach Plasmodiumart in 6–36 Merozoiten, die bei der Zellruptur freigesetzt werden, in andere Erythrozyten eindringen und einen neuen Vermehrungszyklus beginnen. Nach kurzer Initialphase verlaufen die Schizogoniezyklen in regelmäßigen Zeitabständen. Bei P. vivax, P. ovale und P. falciparum dauern sie 48, bei P. malariae 72 Stunden. Zur Synchronisierung der Zyklen bei unbehandelter Malaria führen die Fieberschübe, weil Merozoiten bei Temperaturen >40 °C zugrunde gehen. P. vivax und P. ovale befallen überwiegend jugendliche Erythrozyten. P. malariae bevorzugt gealterte Erythrozyten, während P. falciparum in die Erythrozyten jeden Alters eindringt.

Nach einer oder mehreren Schizogoniegenerationen differenzieren sich einige Plasmodien zu einzelligen Geschlechtsformen (Mikro- und Makrogametozyten), die innerhalb weniger Tage absterben, wenn sie nicht von blutsaugenden Anophelesweibchen aufgenommen werden.

Pathogenetische Effekte der Plasmodien:

- **Anämie:** Durch intravaskuläre Hämolyse und Sequestration infizierter Erythrozyten in der Milz. Nach Vergrößerung kann die Milz auch normale Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten sequestrieren. Mit P. falciparum infizierte Erythrozyten werden zusätzlich durch Adhäsion an das Gefäßendothel und durch Rosettenbildung, die auch normale Erythrozyten einschließt, eliminiert.
- **Fieber und Allgemeinsymptome:** Induziert von Zytokinen (TNF-α und Interleukinen), die von Makrophagen nach Aktivierung durch Hämolyseprodukte (Erythrozytentrümmer, Restkörper der Schizonten) freigesetzt werden.
- **Mikrozirkulationsstörungen:** Nur durch P. falciparum, resultierend aus Membranveränderungen an den Erythrozyten, die zur Adhäsion am Endothel und zur Rosettenbildung führen. Die Folgen sind ischämische Organschädigungen.

Epidemiologie. Endemisches Vorkommen in 90 Ländern von Afrika, Asien, Ozeanien, Zentral- und Südamerika und in der Karibik. Etwa die Hälfte der Weltbevölkerung lebt unter dem Infektionsrisiko. Die WHO rechnet pro Jahr mit 300–500 Millionen Neuinfektionen und 1,5–2,7 Millionen Todesfällen. Eine beachtliche Zahl von Malariainfektionen wird von Besuchern oder Heimkehrern aus den Tropen in nichttropische Länder eingeschleppt. In den USA sind es rund 3000, in Deutschland annähernd 1000 pro Jahr. Die mit Abstand häufigsten Malariaerreger sind P. falciparum und P. vivax. In hohem Grade lebensbedrohlich ist nur die Infektion mit P. falciparum.

Erregerreservoir sind Malariakranke und Patienten mit asymptomatischer Parasitämie. Die Übertragung kann auch durch Bluttransfusionen, bei Drogenabhängigen durch kontaminierte Kanülen und Spritzen erfolgen.

Klinik.
Inkubationszeit: Von der Inokulation bis zu den ersten Symptomen 10–16 Tage, bei P. malariae 3–7 Wochen. Nach inadäquater Chemoprophylaxe einige Wochen (P. falciparum) oder Monate (P. vivax, P. ovale).

Symptome:

- **Prodromi:** Mattigkeit, Kopf-, Glieder- und Muskelschmerzen, Inappetenz, manchmal Übelkeit. Bei M. tropica ausgeprägter als bei M. tertiana und quartana. Dauer einige Tage.
- **Initialfieber:** Bedingt durch noch asynchrone Erythrozytenruptur. Setzt ohne Schüttelfrost ein, erreicht oft nur 38,5 °C, oft von Leibschmerzen, Erbrechen und Durchfällen begleitet. Dauer etwa 1 Woche.
- **Rhythmusfieber:** Fieberanfälle mit Schüttelfrost durch synchronisierte Erythrozytenruptur: Temperaturen um 40–41 °C für 3–8 Std. (Hitzestadium), begleitet von Unruhe, Tachykardie, starkem Kopfschmerz, Übelkeit und Erbrechen. Danach Fieberabfall innerhalb 2–3 Std. mit starkem Schweißausbruch (Schweißstadium). Die Milz ist geschwollen, die Parasitämie ausgeprägt. Die **Fieberattacken** treten bei der **Malaria tertiana** im **Abstand von 48 Stunden** (am Tag 1 und Tag 3), bei der **Malaria quartana** im **Abstand von 72 Stunden** (am Tag 1 und Tag 4) auf. Die Tropica-Plasmodien vermehren sich nicht streng synchron. Deshalb erfolgen Anstieg und Abfall der Temperatur langsamer, meist ohne Schüttelfrost und die Schübe in variablen Abständen (täglich, manchmal zweigipfelig, nach 36–48 Stunden, auch als Kontinua von 20–24 Stunden). Durch persistierende Hypnozoiten von P. vivax und P. ovale in der Leber kommen bei Malaria tertiana nach Monaten oder Jahren Spätrezidive vor. Bei der Ma-

laria tropica treten nur Frührezidive (Intervall einige Wochen) durch persistierende Blutschizonten auf.

Komplikationen:
- **P. vivax:** Höhergradige Anämie bei chronischer nicht diagnostizierter Infektion. Selten Ruptur großer Milztumoren. Verlauf gutartig mit spontanem Sistieren der Fieberschübe nach 8–10 Anfällen. Bei Infektion mit P. ovale nur 5–8 Fieberschübe. Todesfälle sehr selten.
- **P. malariae:** Progrediente Immunkomplex-Nephritis bei Kindern mit chronischer Infektion. Verlauf gutartig.
- **P. falciparum:** Hohe Morbidität und Mortalität infolge massiver Parasitämie mit Kapillarverstopfung durch Adhärenz und Rosettenbildung befallener Erythrozyten (Anteil bis 30%). Schon initial stark reduzierter Allgemeinzustand, häufig Bronchitis, auch Pneumonie. Schnell zunehmende, meist schwere Anämie mit Hepatosplenomegalie und Ikterus, auch Thrombopenie und Blutungen infolge disseminierter intravaskulärer Gerinnung. Besondere Varianten:
  - **zerebrale Form:** Delir, Krämpfe, Paresen, Koma
  - **kardiovaskuläre Form:** Myokarditis
  - **gatrointestinale Form:** Erbrechen, choleraähnliche oder blutig-schleimige Durchfälle
  - **renale Form:** akutes Nierenversagen
  - **Multiorganversagen:** durch Ischämie bei disseminierter intravaskulärer Gerinnung.

Der Exitus erfolgt oft innerhalb weniger Tage, gewöhnlich im irreversiblen Schock. Bei den Überlebenden klingt die Infektion nach 2–3 Tagen spontan ab.

Immunität: Bei ständiger Exposition verhindern zelluläre und humorale Abwehrreaktionen das Auftreten einer massiven Parasitämie, aber nicht die Infektion. Asymptomatische Parasitämien kommen in holo- oder hyperendemischen Gebieten bei Erwachsenen und älteren Kindern häufig vor. Säuglinge sind dort durch passive Übertragung mütterlicher Antikörper einige Monate geschützt. Die Primärinfektion verläuft zwischen dem 1. und 10. Lebensjahr gewöhnlich schwer.

Diagnostik. Bei Patienten mit unklarem Fieber, die sich in Malariagebieten aufgehalten haben, muss – auch bei erfolgter Chemoprophylaxe – an Malaria gedacht werden, insbesondere an M. tropica mit ihrem oft atypischen Fieberrhythmus. Nachweis und Differenzierung der Plasmodien im Giemsa-gefärbten Blutausstrich oder dicken Tropfen (Entnahme vor dem Fieberanfall) (Abb. 10.22):

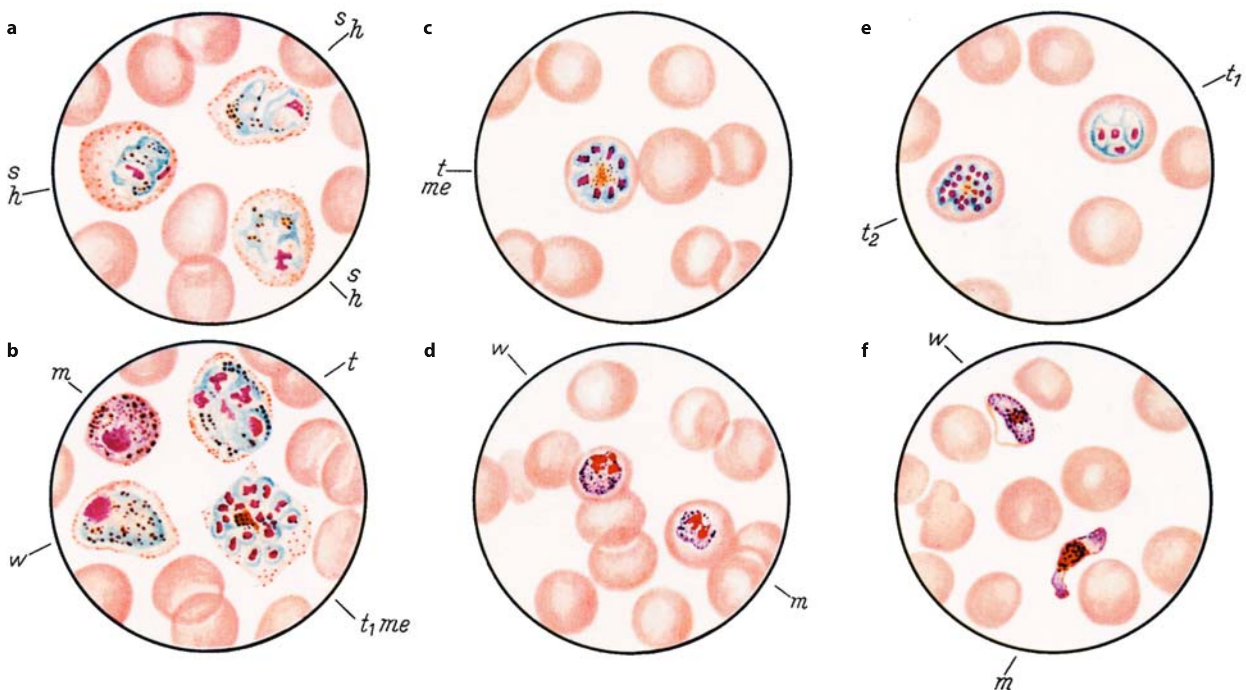


Abb. 10.22a–f. Malariaparasiten im Ausstrich (Giemsa). **a M. tertiana:** halberwachsene Schizonten (h), **b M. Tertiana:** Schizont (t), in Teilung mit Merozoiten ($t_1$me), weiblicher Makrogametozyt (w), männlicher Mikrogametozyt (m), Erythrozyten vergrößert, **c M. quartana:** Schizont in Teilung (t,me), Erythrozytengröße normal, **d M. quartane:** Makrogametozyt (w), Mikrogametozyt (m), **e M. tropica:** Schizontenbildung beginnend (t_1, vollendet (t_2), **f M. Tropica:** Makrogamet (w) und Mikrogamet (m), (aus Löffler et al. Atlas der klinischen Hämatologie. 6. Aufl., Springer, Berlin 2004)

- **P. falciparum:** Im Blut gewöhnlich keine Schizonten (werden sequestriert), aber reichlich frühe Trophozoiten (Ringformen), oft mit Doppelkernen, nicht selten 2 in einem Erythrozyten; daneben halbmondförmige Gametozyten, vor allem im dicken Tropfen zu erfassen. Ergänzt durch Streifen-Schnelltest mit einem Blutstropfen auf histidinreiches Protein 2 von P. falciparum.
- **P. vivax:** Vergrößerung der befallenen Erythrozyten, oft mit roter Schüffner-Tüpfelung. Ringformen mit großer Vakuole oder große zerklüftete Gebilde mit diffus verteiltem Pigment, im reifen Schizonten (mit 12–24 Merozoiten) zentral oder peripher. Gametozyten rundlich, mit kleinem Kern und diffusem Pigment.
- **P. ovale:** Vergrößerung der befallenen Erythrozyten, Erythrozytenform oft oval mit ausgefransten Rändern und starker Schüffner-Tüpfelung Schizonten rundlich mit 8 Merozoiten.
- **P. malariae:** Befallene Erythrozyten normal groß oder kleiner. Trophozoiten mit breitem Plasmasaum, in Bandformen übergehend. Gametozyten rund, kleiner als bei P. vivax.

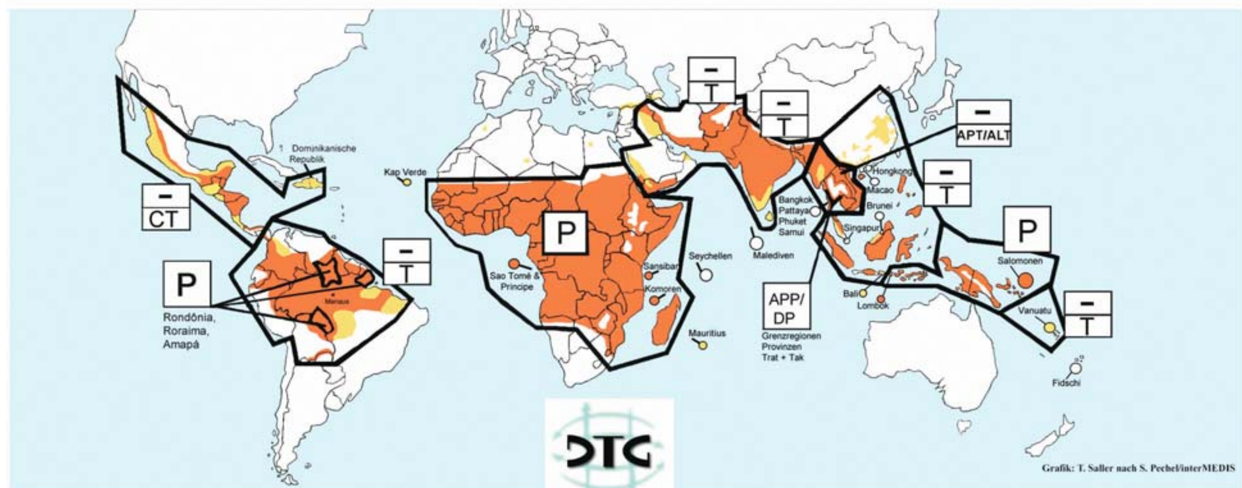
Prophylaxe.

Mückenabwehr: Kleidung mit langen Ärmeln und Hosen. Repellents auf Haut und Kleider. Moskitonetze und Insektizide in Schlafräumen. Die Stechmücken fliegen vor allem in der Dämmerung und nachts.

Chemoprophylaxe: Da es kein Mittel gibt, das Sporozoiten abtötet, kann nicht die Infektion, sondern nur die Entwicklung einer symptomatischen Malaria durch die asexuellen Erythrozytenformen verhindert werden. Auf der Karte in ▪ Abb. 10.23 sind die aktuellen Empfehlungen zur Chemoprophylaxe der Malaria angegeben. Es fällt auf, dass diese Maßnahme für mehrere Regionen nicht mehr empfohlen wird. Dafür werden Medikamente für eine Notfalltherapie angegeben.

Zur Prophylaxe kommen folgende **Medikamente** zum Einsatz:

- **Mefloquin (Lariam®):** 250 mg (1 Tbl.) pro Woche. 1–3 Wochen vor bis 4 Wochen nach Aufenthalt.
- **Atovaquon/Proguanil (Malarone®):** 1 Tabl. f. Erw. (250/100 mg), f. Kd. <40 kg. (62,5/25 mg). **Dosis:** 1 Tabl. 1–2 Tage vor bis 7 Tage nach Aufenthalt.



▪ **Abb. 10.23.** Gebiete, für die eine Malariaprophylaxe empfohlen wird (www.dtg.org/laender.html)

- **Doxycyclin:** Erw. 100 mg/Tag, Kinder <8 J. 2 mg/kg/Tag vom 1. Tag vor bis 4 Wochen nach Aufenthalt (in Deutschland für diese Indikation nicht zugelassen).

Notfalltherapien:

- **Atovaquon/Proguanil (Malarone®):** Erw. Einmaldosis 1000/400 mg (= 4 Tbl.) an 3 aufeinander folgenden Tagen, Kd. 1–3 Tabl./Tag.
- **Artemether/Lumefantrin (Riamet®):** 80/480 mg (= 4 Tbl.) initial, nach 8 h weitere 4 Tbl., am 2. und 3. Tag je 2-mal 4 Tbl. (insgesamt 24 Tbl.).
- **Mefloquin (Lariam®):** Initial 750 mg (= 3 Tbl.), Erw. nach 6–8 h 500 mg (= 2 Tbl.), nach weiteren 6–8 Std. 250 mg (1 Tbl.), Kd. <45 kg 15 mg/kg nach 6–12 Std. 10 mg/kg.
- **Chloroquin-Phosphat (Resochin®):** Tbl. zu 250 u. 500 mg (= 150/300 mg Base). Initial 600 mg Base (= 4 Tbl.), 6, 24 und 48 Std. nach Therapiebeginn je 300 mg (= 2 Tbl.). Kinder: sofort 10 mg Base/kg, nach 6, 24 und 48 Std. je 5 mg/kg.

Therapie.

Schwere Infektionen: Die Malaria tropica (P. falciparum) ist für nichtimmune Patienten lebensgefährlich und erfordert intensivmedizinische Behandlung.

Medikamentöses Vorgehen:

10

- **Chinidin-Glukonat intravenös:** Sättigungsdosis 10 mg/kg in 300 ml Kochsalzlösung über 1–2 Stunden (maximal 600 mg), danach 0,02 mg/kg/min über mindestens 24 Stunden. Dabei auf Hypotonie und Hypoglykämie achten.
- **Orale Weiterbehandlung mit Chininsulfat:** Nach 24 Stunden bzw. wenn orale Einnahme möglich: Erw. 650 mg alle 8 Std., Kd. 10 mg/kg alle 8 Std. für 3–7 Tage.
  Zusätzlich: Doxycyclin (2-mal 100 mg/Tag für 7 Tage, Kd. 2 mg/kg) oder
- **Clindamycin:** 20 mg/kg, verteilt auf 3 Dosen, für 7 Tage. Statt Clindamycin kann Fansidar® (Primethamine-Sulfadoxine) eingenommen werden: Eine Dosis (Erw. 3 Tbl., Kd. 0,5–2,5 Tbl.) am letzten Tag der Einnahme von Chininsulfat.

Orale Behandlung von Infektionen bei Chloroquin-resistenten P. vivax und Drogen-resistenten P. falciparum:

- Mefloquin (Lariam®): wie oben oder
- Atovaquon/Proguanyl (Malarone®): wie oben.

Orale Behandlung von Infektionen mit P. vivax, P. ovale, P. malariae und Chloroquin-empfindlichen P. falcipare:

- Chloroquin (Resochin®): wie oben.

Eradikation latenter Gewebsformen von P. vivax und P. ovale (Rezidivprophylaxe):

- **Primaquine-Phosphat:** 52,6 mg (30 mg Base) pro Tag für 14 Tage. Beginn 4 Tage nach der akuten Attacke. Kinder: 1,06 mg (0,6 mg Base) für 14 Tage. Das Mittel ist gegen Erythrozytenformen und damit bei der akuten Krankheit unwirksam. Primaquine ist bei G6PD und Schwangerschaft kontraindiziert.

10.3.4 Toxoplasmose

Erreger. Toxoplasma gondii, ein Protozoon, das Menschen, Säugetiere und Vögel befällt. Von diesem Parasiten gibt es mehrere Stämme, die sich in Virulenz, genetischen und biologischen Eigenschaften unterscheiden.

Lebenszyklus und Ansteckungsquellen: Hauptwirt mit geschlechtlicher Vermehrung des Erregers ist die Katze, Zwischenwirte mit ausschließlich ungeschlechtlicher Vermehrung sind alle anderen infizierten Tiere und der Mensch.

Geschlechtliche Vermehrung: Nur im Darm infizierter Katzen findet eine geschlechtliche Vermehrung der Parasiten statt. Sie werden in massenhaft gebildeten Oozysten während einiger Wochen im Katzenkot ausgeschieden (100 Millionen pro Tag). Einige Tage nach der Ausscheidung teilt sich jede Oozyste in zwei Sporozysten, die je 4 infektiöse Sporozoiten enthalten und in feuchter Erde mehrere Jahre überleben. Der kontaminierte Boden kann zur Ansteckungsquelle für Menschen und Tiere werden, vor allem für Mäuse, Ratten, Kaninchen, Hunde und Weidetiere, natürlich auch für gesunde Katzen.

Ungeschlechtliche Vermehrung: Im Darm der infizierten Menschen und Tiere werden die Sporozoiten aus den Zysten freigesetzt. Sie penetrieren ins Darmepithel und werden dort zu Tachyzoiten (Trophozoiten) transformiert, die auf dem Blut- und Lymphweg in alle Organe und Gewebe, aber nicht in den Kot gelangen. Die Tachyzoiten befallen nur kernhaltige Zellen (also keine Erythrozyten). Ihre Vermehrung erfolgt durch ungeschlechtliche Zweiteilung und zwar ausschließlich in intrazellulären Vakuolen. Nach der Ruptur parasitenbeladener Zellen breitet sich die Infektion schnell weiter aus, wird aber durch humorale und zelluläre Immunrektionen meistens bald eingedämmt. Als Reste bleiben in verschiedenen Organen, vorwiegend im ZNS, in der Retina und im Muskelgewebe, Zysten mit mehreren tausend bradytrophen Einzelparasiten, den Bradyzoiten (Zystozoiten), zurück, die lebenslang persistieren können. Wenn die Gewebezysten durch Degeneration rupturieren, bilden sich in der Umgebung neue. Nur bei immungeschwächten Individuen flackert dann die Allgemeininfektion wieder auf. Der Verzehr zystenhaltigen Fleisches ist neben den Sporozysten im Katzenkot die zweite Ansteckungsquelle für Mensch und Tiere. Nach der Aufnahme in Darm zerfallen die Gewebezysten und setzen Bradyzoiten frei, aus denen – wie aus den Sporozoiten – Tachyzoiten hervorgehen. Geschlossen wird der Lebenszyklus der Toxoplasmen, wenn Katzen infizierte Mäuse oder Vögel fressen.

Diaplazentare Übertragung: Zur kongenitalen Toxoplasmose kommt es in einem Drittel der Fälle bei mütterlicher Erstinfektion während der Schwangerschaft. Mütter, die bereits Anti-

körper gegen Toxoplasmen haben, infizieren ihre Embryonen nicht.

Parenterale Übertragung: Seltene Komplikation von Bluttransfusionen und Organtransplantationen.

Epidemiologie. Da die Toxoplasmose meistens asymptomatisch verläuft, wurde ihre weltweite Verbreitung erst nach der Einführung eines erregerspezifischen serologischen Tests durch Sabin und Feldman (1948) erkannt. Den Parasiten hatten Nicolle und Manceaux bereits 1908 in afrikanischen Nagetieren, den Gondi, nachgewiesen und ihn nach diesen benannt. Die Rolle der Katze als Hauptwirt und Überträger entdeckte Hutchison 1967. Nach Schätzungen ist etwa ein Drittel der Weltbevölkerung mit T. gondii infiziert. Die Seroprävalenz nimmt mit jedem Lebensjahrzehnt um etwa 10% zu und erreicht in der Altersgruppe der 60–65-Jährigen bis zu 70%. Pränatale Infektionen beobachtet man bei etwa 3 auf 1000 Lebendgeburten.

Der vorherrschende Infektionsmodus beim Menschen ist ungewiss. In den USA spielt die Aufnahme von Oozysten bzw. Sporozysten aus dem Katzenkot eine größere Rolle als der Verzehr von zystenhaltigem, ungenügend erhitztem oder mangelhaft tiefgefrorenem Fleisch. Immerhin erwiesen sich dort Lammfleisch zu 10–20%, Schweinefleisch zu 25–35% und Rindfleisch nur zu 1% mit Gewebezysten kontaminiert, von denen zur Infektion eine einzelne genügt.

Klinik.

Latente Infektion: Asymptomatische Verlaufsform bei 80–90% der Infizierten mit intaktem Immunsystem. Nachweisbar an positiven Seroreaktionen.

Postnatal erworbene Toxoplasmose: Inkubationszeit 1–3 Wochen.

Lymphadenopathische Form: Häufigste Variante, klinisch der Mononukleose ähnlich. **Symptome:** Schwellung der zervikalen und okzipitalen, manchmal auch der supraklavikulären, inguinalen und mediastinalen Lymphknoten. Dazu in 20–40% der Fälle Fieber unter 40 °C, Mattigkeit, Pharyngitis, Kopf- und Gliederschmerzen. Selten makulopapulöser Hautausschlag. Bei immunkompetenten Individuen nur ausnahmsweise Pneumonie, Myokarditis und Meningoenzephalitis. Im Blutbild atypische Lymphozytose, leichte Anämie und Leukopenie und gering erhöhte Transaminasen. Krankheitsdauer bis zum Verschwinden der Lymphknotenschwellungen einige Wochen bis wenige Monate.

Fulminante disseminierte Form: Kommt fast nur bei AIDS und anderen Formen ausgeprägter Immunsuppression vor. Meistens handelt es sich um die Reaktivierung einer latenten Infektion. **Führendes Symptom** ist eine **Toxoplasmose-Enzephalitis,** an der etwa 28% der HIV-Infizierten mit IgG-Titern gegen T. gondii erkranken, wenn sie das AIDS-Stadium erreicht haben. Symptome sind hohes Fieber, Kräfteverfall, Benommenheit, kognitive Störungen, Kopfschmerz, Krampfanfälle, extrapyramidale Störungen, Hirnnervenlähmungen, Sehstörungen, auch Hemiparesen. Daneben Pneumonie, Myokarditis, Hepatitis, manchmal disseminierte intravaskuläre Gerinnung. Ohne Therapie hohe Letalität.

Augentoxoplasmose: Bei postnatal erworbener Toxoplasmose, ist selten, bei AIDS-Kranken auch isoliert vorkommend. **Manifestationen:** Konjunktivitis, Iridozyklitis, Neuritis-N.-optici, Vaskulitis retinae, Augenmuskelparesen. Auffälligste Symptome sind ein retinochorioiditischer Solitärherd in der Makula und Retinochorioiditis juxtapapillaris (Jensen).

Kongenitale Toxoplasmose: Das Übertragungsrisiko während der parasitämischen Phase der akut infizierten Mutter steigt von 15% im ersten, über 30% im zweiten auf 60% im dritten Trimenon. Je früher der Fetus infiziert wird, desto schwerer die Infektion. **Manifestationen:** Abort, Früh- oder Totgeburt bis zu Kindern mit der klassischen **Symptomentrias** der **angeborenen Toxoplasmose:** Hydrozephalus internus, intrazerebrale Verkalkungen, Retinochorioiditis (mit Pseudokolobom des gelben Flecks). Viele infizierte Kinder sind bei der Geburt noch unauffällig. Einige bleiben symptomfrei, andere entwickeln Monate oder Jahre später Manifestationen einer zerebralen Toxoplasmose, d.h. eine Retinochorioiditis oder andere Augenaffektionen (Strabismus, Blindheit), Krampfanfälle, psychomotorische Störungen oder geistige Retardierung.

Diagnostik.

Serologie: Bestimmung spezifischer Toxoplasma-Antikörper der Typen IgM, IgG und IgA mit verschiedenen Methoden (ELISA, ISAGA). Das simultane Vorhandensein von IgM und IgG spricht für eine frische Infektion, vor allem bei gleichzeitiger Anwesenheit von IgA. Bei überstandenen Infekten ist nur IgG nachzuweisen, wobei der Infektionszeitpunkt wegen lebenslanger Persistenz der Antikörper ungewiss bleibt. In der Abklingphase werden für einige Monate noch niedrige IgM-Titer gefunden.

Beim **Neugeborenen** ist eine Infektion anzunehmen, wenn im Serum IgM oder ein persistierender IgG-Titer nachzuweisen ist. (IgG passiert die Plazenta, IgM nicht).

Bei der **floriden Augen-Toxoplasmose** fehlen Antikörper vom Typ IgM. Die Diagnose basiert auf dem ophthalmologischen Befund in Verbindung mit oft nur niedrigen IgG-Titern. Für die Diagnose der **Toxoplasmose-Reaktivierung** bei AIDS ist die Serologie ungeeignet: IgM fehlt und die IgG-Titer erlauben nicht, zwischen reaktivierter und latenter Infektion zu unterscheiden.

Erregernachweis: Anzüchtung durch Inokulation des Untersuchungsmaterials in die Bauchhöhle empfindlicher Mäuse. Neuerdings auch Genomnachweis mittels PCR. Anwendung zur Sicherung der Diagnose bei kongenitaler Toxoplasmose (mit Plazentagewebe oder Ammnionflüssigkeit) und bei Toxoplasmose-Enzephalitis der AIDS-Kranken (mit Liquor oder Gehirnbiopsie). Die Enzephalitis-Diagnose stützt sich weitgehend auf den

Nachweis multipler rundlicher Läsionen im ZNS mittels CT oder MRT.

Therapie.

Indikationen: Immunkompetente Erwachsene und Kinder mit akuter Lymphadenitis sind nicht behandlungsbedürftig. Angezeigt ist die lang dauernde, relativ toxische Chemotherapie bei kongenitaler und Augentoxoplasmose, bei frisch infizierten Schwangeren und bei immungeschwächten Patienten mit schweren lebensbedrohlichen Verlaufsformen, insbesondere bei der AIDS-Enzephalitis.

Medikamente:

- **Standardschema bei AIDS:** Pyrimethamin (Daraprim®): Loading Dose 200 mg/Tag, danach 25 mg/Tag in einer Dosis. Kombiniert mit 4×1,0–1,5 g/Tag Sulfadiazin oder Clindamycin (4×600 mg i.v. oder 4×300–450 mg/Tag). Ergänzt mit 1×10 mg/Tag Folinsäure zur Verhinderung von Blutbildungsstörungen. Behandlungsdauer 3–6 Wochen. Danach lebenslange Fortsetzung als Suppressionstherapie mit leicht verminderter Dosis.
- **Alternativ:** Pyrimethamin plus entweder Azithromycin (1200 mg/Tag p.o.) oder Atovaquon (4×750 mg/Tag p.o.).
- **Kongenitale Toxoplasmose:** Pyrimethamin 1 mg/kg/Tag in einer Dosis plus Sulfadiazin 100 mg/kg/Tag in 2 Dosen plus 2×3 mg Folinsäure/Wo. für 6 Wochen. Dann Spiramycin 100 mg/kg/Tag in einer Dosis für 4 Wochen. Beide Regime abwechselnd als 4-wöchige Therapiezyklen 1 Jahr lang verabreichen.
- **Augentoxoplasmose bei Immunkompetenten:** Pyrimethamin plus Sulfadiazin für einen Monat.
- **Schwangere im ersten Trimenon:** Spiramycin 3 g/Tag in 3 Dosen.

Prophylaxe.

Allgemeine Regeln: Kein rohes oder mangelhaft erhitztes Fleisch essen. Zysten werden bei 60 °C und Einfrieren zerstört. Kontakt mit Katzen meiden. Häufiger Hände waschen, etwa nach Gartenarbeit. Gemüse gründlich waschen, das mit Katzenkot kontaminiert sein könnte.

Chemoprophylaxe: Indiziert bei HIV-Infizierten mit Toxoplasma-IgG-Antikörpern: Trimethoprim/Sulfamethoxazol 1×160/800 mg/Tag.

10.3.5 Amöbiasis

Erreger. Entamöba histolytica, ein Protozoon, morphologisch identisch mit der ebenfalls weit verbreiteten nicht pathogenen Entamöba dispar. Beide Amöben kommen nur beim Menschen und bei Affen vor. Sie halten sich im Dickdarm als motile Trophozoiten auf, die sich durch Zweiteilung fortpflanzen und als Dauerformen Zysten bilden, die im Stuhl ausgeschieden werden. Trophozoiten gehen außerhalb des Körpers schnell zugrunde.

Übertragung: Die Infektion mit E. histolytica erfolgt durch Aufnahme von Zysten mit der Nahrung, bei homosexuellen Männern auch durch oral-analen Kontakt. Aus jeder Zyste wird im Darm eine vierkernige Amöbe freigesetzt, aus der durch Teilung 8 Trophozoiten hervorgehen, die sich weiter vermehren. Die Trophozoiten von E. histolytica greifen selektiv die Dickdarmschleimhaut an. Sie heften sich mit einem Adhäsin an die Schleimhautoberfläche, lysieren mit einem porenbildenden Protein die Epithelzellen und dringen mit proteolytischen Enzymen destruierend in die Darmwand ein. Dabei entstehen Erosionen, oberflächliche oder tiefe Geschwüre, letztere mit unterminierten Rändern. Zusätzlich zur Gewebezerstörung stimulieren die Trophozoiten die intestinale Sekretion und rufen dadurch Diarrhöen hervor. An Komplikationen kann es zur Darmperforation und zu extraintestinalen Absiedlungen mit Abszessbildung in der Leber, im Gehirn und in anderen Organen kommen.

Epidemiologie. Frühere epidemiologische Studien basierten allein auf Stuhluntersuchungen. Folglich konnten sie nicht zwischen Infektionen mit E. histolytica und E. dipar unterscheiden. Das gelang erst als man erkannte, dass nur die invasive Infektion mit E. histolytica zur Antikörperbildung führt. Insgesamt sind weltweit etwa 500 Millionen Personen von den Amöben befallen, davon 50 Millionen mit E. histolytica, die pro Jahr 40.000 Todesfälle verursacht. Hauptverbreitungsgebiete beider Amöbenspezies sind die Entwicklungsländer in den Tropen: Mexiko, Indien, Mittel- und Südamerika, das tropische Asien und Afrika. Tropenreisende sind relativ selten betroffen. Von 2700 deutschen Tropenheimkehrern waren nur 0,3% mit E. histolytica infiziert. Häufigste Ansteckungsquellen sind kontaminiertes Trinkwasser (bei undichten Wasser- und Abwasserleitungen, fehlenden oder mangelhaften Toiletten) und zystenhaltige Nahrungsmittel (Obst, Gemüse). Auch Fliegen können Amöbenzysten verbreiten.

Klinik. Zahlreiche Infektionen mit E. histolytica verlaufen asymptomatisch. In den klinisch manifesten Fällen ist zwischen nichtdysenterischer und dysenterischer Amöbiasis zu unterscheiden. Das Kriterium der Dysenterie sind blutig-schleimige Durchfälle. Die extraintestinalen metastatischen Manifestationen kommen nach leichten und schweren Formen der intestinalen Amöbiasis vor.

Nichtdysenterische Amöbiasis: Infektion leichteren Grades mit folgenden **Symptomen:** Einem Tag mit Leibkrämpfen und Diarrhö folgen ein bis zwei Tage ohne Diarrhö oder sogar mit Obstipation. Dann kehren Krämpfe und Durchfälle zurück. Die Patienten tolerieren ihre Symptome für einen Monat oder länger, da sie alle paar Tage das Empfinden einer Besserung haben. Schwäche und Gewichtsverlust führen sie eher zum Arzt als die Diarrhöen. Der Übergang in eine dysenterische Diarrhö kommt vor.

Dysenterische Amöbiasis: Invasive Colitis mit Krämpfen, Tenesmen und blutig-schleimigen Durchfällen, in schweren Fällen mit Fieber und diffuser Druckschmerzhaftigkeit des Abdomens. Zur Abwehrspannung kommt es erst bei Kolonperforation.

Fulminante Kolitiden können zum toxischen Megakolon führen. Sie werden vor allem bei Kindern, schwangeren Frauen und Patienten unter Glukokortikoidtherapie beobachtet. Selten ist das Amöbom, eine segmentale Masse aus Granulationsgewebe, die im Kolon auf dem Boden einer lokalisierten Amöbeninfekion entsteht.

Extraintestinale Amöbiasis:

- **Leberabszess:** Nur ein Drittel der Patienten hat gleichzeitig eine Diarrhö. Meistens liegt die symptomatische intestinale Amöbiasis mehrere Monate zurück. In manchen Fällen wird anamnestisch keine Diarrhö angegeben.
  Symptome: Fieber, Schmerzen im rechten Oberbauch, die auch fehlen können. Leukozytose >10.000/mm^3. Am häufigsten sind singuläre Abszesse im rechten Leberlappen. **Komplikationen:** Abszessruptur in die Lunge (mit bronchopleuraler Fistel), seltener ins Perikard oder Peritoneum.

Diagnostik.

Stuhluntersuchung: Meistens gelingt der mikroskopische Nachweis der Trophozoiten im Nativpräparat aus einer frisch entnommenen, noch körperwarmen Stuhlprobe, einem Gewebeabstrich oder aus Biopsiematerial. Trophozoiten und Zysten sind auch im frisch fixierten und dann gefärbten Stuhl mikroskopisch zu erfassen. Zur Unterscheidung von E. dispar dient ein Immunassay (EIA). Mit 3 Stuhluntersuchungen an 3 verschiedenen Tagen wird eine diagnostische Sensitivität von 95% erreicht.

Serologie: Antikörper werden nur gegen E. histolytica gebildet. Der **indirekte Hämagglutinintest** (IHA) bleibt bis zu 10 Jahren positiv, die ELISA werden nach 6–12 Monaten wieder negativ und zeigen deshalb frischere Infektionen an. Der **Antikörpernachweis** ist eine wichtige Ergänzung zur Stuhluntersuchung, besonders bei Verdacht auf Amöbenabszess. Denn bei dieser und anderen extraintestinalen Manifestationen ist der Stuhl nicht selten amöbenfrei.

Endoskopie: Die Sigmoidoskopie sollte ohne vorherige Darmreinigung durchgeführt werden, um die Chance für die Entdeckung von Amöben zu erhöhen. Man sieht flache, mit gelbem oder weißem Exsudat bedeckte Geschwüre, manchmal auch nur ein diffuses Mukosaerythem. Die Befunde sind nicht spezifisch.

Bildgebende Verfahren: Leberabszesse werden sonographisch oder mittels CT erfasst. Eine gezielte Punktion sollte nur bei zweifelhafter Serologie erfolgen, um einen pyogenen Abszess auszuschließen.

Therapie.

Intestinal invasive und extraintestinale Amöbiasis:

- **Metronidazol:** 3×750 mg p.o. oder 3×500 mg i.v. für 5–10 Tage. Kinder 30–45 mg/kg in 3 Dosen oder
- **Tinidazol (Simplotan®):** 1×2 g p.o. für 3 Tage.

Anschlussbehandlung mit einem Darmlumenamöbozid für 10 Tage: Diloxanid (Furamid®): 3×tgl. 500 mg oder Paronomycin (Humatin®): 25–30 mg/kg in 3 Dosen.

Asymptomatische Träger: Darmlumen-Amöbozid wie oben. Eventuell Metronidazol wegen Gefahr der Gehirninvasion.

Leberabszess: Konservative Therapie mit Metronidazol, bei positivem Stuhlbefund anschließend mit einem Darmlumenamöbozid (Letalität unter 1%). Perkutane Drainage nur bei drohender oder erfolgter Ruptur. Chirurgische Intervention bei Kolonperforation.

Prävention. Die Infektionsgefahr geht hauptsächlich von fäkal verunreinigten Nahrungsmitteln und Getränken aus. Ein asymptomatischer Carrier kann täglich bis zu 15 Milliarden Zysten ausscheiden. Deshalb in Endemiegebieten nur gekochte Speisen und geschälte Früchte essen, keine Salate. Kein Wasser aus der Leitung, sondern nur aus Wasserflaschen trinken. Eine Immunprophylaxe wird tierexperimentell entwickelt, ist aber noch nicht verfügbar.

10.3.6 Giardiasis

Erreger. Giardia lamblia (Synonyme: G. intestinalis, G. duodenalis), ein zweikerniger Flagellat, der sich als Trophozoit mit einer Sauggrube an den Epithelzellen des Dünndarms und der Gallenwege bei Mensch und Tieren festsaugt. Während der Darmpassage bilden die Trophozoiten Zysten, die je 2 Trophozoiten einschließen und als Dauerformen im Stuhl ausgeschieden werden. Die Infektion erfolgt durch Aufnahme von Zysten mit der Nahrung oder kontaminiertem Wasser. Im Duodenum wird die Kapsel der Zysten aufgelöst. Die freigesetzten Trophozoiten sind haploid und vermehren sich durch Zweiteilung. Erregerreservoire sind Haus- und Wildtiere und der Mensch.

G. lamblia ist kein invasiver Organismus. Er haftet am Epithel des proximalen Dünndarms, bewirkt eine moderate Abnahme der Zottenhöhe und die Zerreißung von Mikrovilli an der Oberfläche der Enterozyten. In der Lamina propria können Entzündungszellen auftreten. Nachgewiesen ist eine reversible Aktivitätsminderung der an der Enterozytenoberfläche lokalisierten Disaccharidasen. Es kommt zu Diarrhöen und Resorptionsstörungen unterschiedlichen Schweregrades, deren Pathogenese noch nicht geklärt ist. Die meisten Infizierten bleiben asymptomatisch. Offenbar variieren die Giardia-Isolate in ihrer Virulenz.

Epidemiologie. Die Giardiasis ist weltweit verbreitet, besonders in warmen Regionen. Die Prävalenzraten betragen in den Industrieländern 2–5%, in Entwicklungsländern 20–30%. Hochrisikogruppen sind abgestillte Säuglinge, junge Kinder, Touristen und immunsupprimierte Patienten. Die Infektion erfolgt durch Zysten auf fäkooralem Weg.

Ansteckungsquellen: Ungenügend filtriertes Leitungswasser, Swimmingpools (Zysten werden durch Chlorierung nicht abgetötet), kontaminierte Nahrungsmittel (Salate, Rohgemüse), Kontakt von Mensch zu Mensch bei schlechten sanitären und hygienischen Verhältnissen, namentlich in Kindergärten und Heimen.

Klinik.
Asymptomatische Infektion: Bei Kindern und Erwachsenen häufigste Form der Giardiasis. Führt zum Carrierstatus ohne klinische Manifestationen. Unspezifische und immunologische Abwehrmechanismen oder Variationen der Parasitenvirulenz dürften dafür verantwortlich sein.

Akute Giardiasis:
- **Inkubationszeit:** 3–20, im Durchschnitt 7 Tage.
- **Symptome:** Wässerige, übel riechende Durchfälle, Leibkrämpfe, Meteorismus, Flatulenz, intermittierende Übelkeit, auch Erbrechen und epigastrischer Schmerz. Gelegentlich etwas Fieber, allgemeine Schwäche. Gewichtsabnahme durch Flüssigkeitsverlust und Malabsorption.
- **Verlauf:** Selbstheilung in 2–4 Wochen, in 25% der Fälle erst nach 7 Wochen. Erst wiederholte Infektionen führen zur protektiven Immunität.

Chronische Giardiasis: Nach der akuten Infektion in 30% der Fälle chronische Diarrhö mit Fettstühlen infolge Malabsorption. Gewichtsverlust von 10–20%. **Komplikationen:** Makrozytäre Anämie durch Folsäuremangel, Laktoseintoleranz, bei Kindern Wachstumsstörungen. Der Verlauf kann sich über Monate hinziehen.

10

Diagnostik.
Klinisch: Suspekt sind Diarrhöen, die gegen Ende der Reise auftreten und zu Haue andauern. Andere Reisediarrhöen beginnen früh und enden vor Abschluss der Reise.

Mikroskopisch: Nachweis von Zysten im Stuhl nach Anreicherung und Färbung, auch mit fluoreszierenden monoklonalen Antikörpern. Nachweis von Trophozoiten im Nativpräparat auf dem Objektträger in frischen wässerigen Stühlen oder im Duodenalsaft, der per Sonde oder endoskopisch zu gewinnen ist. Histologische Nachweismöglichkeit in Dünndarmbiopsien.

Serologisch: Der Nachweis von IgM- oder IgA-Antikörpern spricht für eine floride Infektion. IgG-Antikörper lassen diese Aussage nicht zu.

Therapie.
Metronidazol: 3×250 mg (Kinder 15 mg/kg/Tag in 3 Dosen) für 7 Tage. Alternativ: **Trinidazol (Simplotan®):** 2 g (Kinder 30 mg/kg) als Einmaldosis.

Prävention. Reinigung des Trinkwassers von Zysten im Endemiegebiet (durch Filtration). Erziehung zur persönlichen Hygiene in Heimen und Kindergärten. Eine Vakzine ist nicht verfügbar.

10.3.7 Kryptosporidiose

Erreger. Cryptosporidium parvum, ein obligat intrazelluläres Protozoon, das überwiegend AIDS-Patienten befällt und wässerige Diarrhöen hervorruft. Der Parasit haftet als Sporozoit am Dünndarmepithel und wird von den Enterozyten durch eine Membran vom Darminhalt getrennt. Er reift zum Trophozoiten heran. Die weitere Entwicklung führt zu zahlreichen Merozoiten, die in das Darmlumen gelangen und analog den Sporozoiten nichtinfizierte Enterozyten befallen. Einige Merozoiten gehen in Gameten über, die sich zu Zygoten vereinigen. Aus ihnen gehen dick- oder dünnwandige Oozysten hervor, die 4 Sporozoiten enthalten und im Stuhl ausgeschieden werden. Nach oraler Aufnahme werden die Oozysten aufgelöst und die Sporozoiten freigesetzt. Als Kausalfaktor für die wässerigen Diarrhöen wird ein Enterotoxin der Parasiten vermutet.

Epidemiologie. Die Kryptosporidiose ist eine weltweit verbreitete Anthropozoonose. Etwa 5% aller Gastroenteritiden in Industrie- und Entwicklungsländern werden durch C. parvum verursacht. Der Parasit ist ein wichtiger Erreger von Diarrhöen bei Kälbern und in den Fäzes infizierter Rinder enthalten. Farmer haben deshalb ein erhöhtes Infektionsrisiko. Am anfälligsten sind AIDS-Kranke und Kinder. Die Übertragung erfolgt fäkooral durch zystenhaltiges Trinkwasser, kontaminierte Nahrung oder direkten Kontakt von Mensch zu Mensch.

Klinik.
Inkubationszeit: 3–7 Tage.

Symptome: Bei immunkompetenten Patienten latente Infektion oder kurzzeitige selbstlimitierte wässerige Diarrhöen mit Leibkrämpfen, Übelkeit und leichtem Fieber. Bei AIDS-Kranken schwere chronische Durchfälle mit erheblichen, z.T. lebensbedrohlichen Flüssigkeitsverlusten. Daneben auch extraintestinale Manifestationen wie Hepatitis, Cholangitis, Cholezystitis, Pankreatitis und durch Oozystenaspiration Atemwegsaffektionen.

Diagnostik. Lichtmikroskopischer Nachweis der Oozysten im Stuhl nach säurefester Karbolfuchsin-Färbung und Gegenfärbung mit Methylenblau. Anreicherungsverfahren mittels Sedimentation oder Flotation steigern die Ausbeute. Sehr gute Nachweismöglichkeit der Oozysten auch mittels Fluoreszin-markierter monoklonaler Antikörper.

Therapie. Substitution der Wasser- und Salzverluste. Bei AIDS-Kranken persistiert die Kryptospoidiose bis zum Tode. Über 100 antiparasitäre Mittel erwiesen sich gegen die Kryptosporidien als unwirksam. Vorübergehende fragliche Besserungen wurden nur mit Paromomycin erzielt. Neuerdings ist Nitazoxanide für Kinder zugelassen.

Prävention. Der Stuhl der Patienten ist hochinfektiös. Kochen zerstört die Oozysten. AIDS-Kranke sollten nur abgekochtes oder industriell abgefülltes Wasser trinken.

10.3.8 Isosporiasis

Erreger. Isospora belli, ein Protozoon, das erstmals bei Soldaten im 1. Weltkrieg nachgewiesen wurde. Daher seine Bezeichnung. I. belli verursacht Diarrhöen und ist ein häufiger opportunistischer Erreger bei AIDS-Kranken. Der Lebenszyklus des Parasiten entspricht dem der Kryptosporidien. Sie dringen in das Dünndarmepithel ein, vermehren sich ungeschlechtlich und bilden auch geschlechtliche Formen, die zu Zygoten verschmelzen. Aus diesen entstehen Oozysten, in denen sich erst nach der Ausscheidung mit dem Stuhl Sporozoiten entwickeln. Die Pathogenese der wässerigen Diarrhöen ist nicht geklärt.

Epidemiologie. Der Parasit ist weltweit verbreitet. Bei immunkompetenten Personen wird die Infektion selten erfasst. Reisende erkrankten nach der Rückkehr aus der Karibik, aus Indien und Afrika. Die Hauptbedeutung der Isosporiasis liegt in der Assoziation mit der HIV-Infektion. In den USA sind weniger als 5%, in den Entwicklungsländern über 15% der AIDS-Kranken mit I. belli infiziert. Übertragung fäkooral durch Aufnahme reifer Oozysten mit dem Trinkwasser oder kontaminierter Nahrung.

Klinik.
Akute Isosporiais: Abrupt einsetzende wässerige, nichtblutige Durchfälle, begleitet von kolikartigen Leibschmerzen, Flatulenz und Fieber. Bei immunkompetenten Patienten Spontanheilung in ein bei zwei Wochen. Bei AIDS-Kranken Übergang in die chronische Verlaufsform.

Chronische Isosporiasis: Anhaltende wässerige Durchfälle, Steatorrhö, Leibschmerzen und leichtes Fieber. Betroffen sind in der Regel HIV-Infizierte. Die Dehydratation erfordert in 50% der Fälle eine stationäre Behandlung.

Diagnostik. Mikroskopischer Nachweis von Oozysten im Stuhl nach Färbung mit Karbolfuchsin.

Therapie. Wirksam ist Trimethoprimsulfamethoxazol (160/800 mg 4-mal/Tag für 10 Tage). Bei AIDS häufig Rezidive (bis 50%), denen durch intermittierende oder prolongierte Therapie zu begegnen ist.

10.3.9 Cyclosporiasis

Erreger. Cryptospora cayetanensis, ein dem I. belli verwandter Parasit mit dem gleichen Lebenszyklus. Verursacht wie dieser wässerige Diarrhöen, deren Pathogenese ungeklärt ist. Besonders anfällig sind AIDS-Kranke.

Epidemiologie. Der Parasit ist weltweit verbreitet. Infektionen treten in den USA, in Asien (Nepal), Afrika, Lateinamerika und Europa auf. Die Übertragung erfolgt durch kontaminiertes Trinkwasser und Oozysten-haltige Nahrung.

Klinik.
Inkubationszeit: 1–2 Tage.

Symptome: Abrupter Beginn mit Fieber, Erbrechen und wässerigen blutfreien Durchfällen, gefolgt von Oberbauchschmerzen und Flatulenz. Die Patienten klagen sehr über Anorexie und Körperschwäche. Nach 2–3 Tagen lässt die Intensität der Symptome nach, die sich bis zu 6 Wochen hinziehen. Bei AIDS-Kranken verläuft die Erkrankung besonders schwer.

Diagnostik. Nachweis der Oozysten im Stuhl.

Therapie. Effektiv ist nur Trimethoprimsulfamethoxazol (160/800 2-mal tgl. für 7 Tage).

10.3.10 Mikrosporidiose

Erreger. Die Microsporidien Enteroytozoon bieneusi (90% der Fälle) und Encephalitozoon intestinalis (10% der Fälle). Die intrazellulären Protozoen kommen praktisch nur als opportunistische Erreger bei AIDS-Kranken vor. Sie werden als Sporen übertragen, die an der Dünndarmschleimhaut mit einem Polfaden die Enterozyten perforieren und danach ihr kernhaltiges Plasma in die Zellen entleeren. Intrazellulär reifen sie zu größeren Plasmodien heran, die sich ungeschlechtlich vermehren (Merogonie) und über Sporoblasten in kleine Sporen mit fester Hülle übergehen. Die beim Zellzerfall freigesetzten Sporen befallen benachbarte Enterozyten oder werden mit dem Stuhl ausgeschieden. Sie verursachen Zottenatrophie, Verklumpung der Mikrovilli mit Aktivitätsminderung der Disaccharidasen und Kryptenhyperplasie. Die Folgen sind Resorptionsstörungen und Diarrhöen. Selten befallen die Parasiten auch Gallen- und Pankreasgänge. Vereinzelt sind Disseminierungen in die Bronchien und Harnwege beschrieben worden.

Epidemiologie. Über die Verbreitung der Parasiten ist erst wenig bekannt. Nach serologischen Studien scheinen bei gesunden Populationen asymptomatische Infektionen häufig zu sein, besonders in den Tropen. Tierreservoire wurden nicht gefunden. Bei AIDS-Kranken mit Diarrhö werden sie in 10–40% der Fälle angetroffen. Die Übertragung erfolgt in der Regel fäkooral, in manchen Fällen wohl durch Inhalation.

Klinik. Chronische, wässerige, nichtblutige Diarrhöen mit Flüssigkeits- und Gewichtsverlust. Auch steinlose Cholezystitiden und Pankreatitiden kommen vor. Bronchitiden und Sinusitiden sind selten und eher durch Encephalitozoon hellem bedingt, das auch eine Keratokonjunktivitis hervorruft.

Diagnostik. Sporennachweis im Stuhl oder in Dünndarmbiopsien mit Spezialfärbungen. Bei extraintestinalen Manifestationen im Sputum bzw. im Urin.

Therapie. Ein zuverlässig wirkendes Mittel ist nicht bekannt. Eine Behandlung mit dem Wurmmittel Albendazol kann versucht werden.

10.4 Infektionen durch Helminthen

Infektionen durch Helminthen
Schistosomiasis (Bilharziose)
Befall mit Leber- und Darmegel
Paragonimiasis
Taeniasis
Diphyllobothriose
Hymenolepiasis
Echinokokkose
- Zystische Echinokokkose
- Alveoläre Echinokokkose

Askaridiasis
Enterobiasis
Trichuriose
Ancylostomatidose
Strongyloidose
Filariasis
- Lymphatische Filariasis
- Tropische pulmonale Eosinophilie
- Onchoceriasis
- Loiasis
- Mansonellainfektionen

Dracunculiasis
Trichinellose

10

10.4.1 Schistosomiasis (Bilharziose)

Erreger. Schistosomen, die innerhalb des Stammes der Plattwürmer zur Klasse der Saugwürmer (Trematoden) gehören. Es sind Pärchenegeln (Länge 6–22 mm), bei denen das fadenförmige Weibchen in der Bauchfalte des Männchens liegt.

Arten und ihre Verbreitung:
- **S. japonicum:** Südostasien und Westpazifik, vor allem China, Indonesien, Philippinen, nicht mehr Japan.
- **S. intercalatum:** Fokal in West- und Zentralafrika.
- **S. mansoni:** Afrika, Karibik, Länder an der südamerikanischen Ostküste.
- **S. mekongi:** Kambodscha.
- **S. haematobium:** Afrika, Naher Osten, Herd an indischer Westküste.

Lebenszyklus: Im Stuhl oder Urin ausgeschiedene Wurmeier gelangen ins Süßwasser → jedem Ei entschlüpft eine Wimperlarve (Mirazidium) männlichen oder weiblichen Geschlechts → die Mirazidien befallen bestimmte Wasserschnecken, die für jede Schistosomenart spezifisch sind, vermehren sich darin ungeschlechtlich und reifen zu motilen Gabelschwanzlarven (Zerkarien) heran → die Zerkarien werden von den Schnecken freigesetzt und noch über längere Perioden nachgeliefert → im Wasser nehmen sie keine Nahrung auf und überleben maximal 48 Stunden → auf menschliche Haut treffend, saugen sich die Zerkarien fest und durchdringen nach Freisetzung von Enzymen unbemerkt das Epithel → in der Haut werfen sie Gabelschwanz und Glykokalix (Kohlenhydratschicht) ab und werden damit zu Schistosomula → diese wandern mittels lytischer Enzyme in die subkutanen Venen und werden mit dem Blutstrom über das rechte Herz in die Lunge transportiert → nach Passage der Lungenkapillaren nehmen sie ihren Weg über das linke Herz, die Aorta, die Mesenterialarterien und die Darmkapillaren bis in die Pfortader und erreichen die Leber, in der sie ausreifen und sich paaren → die Egelpaare (Lebensdauer meistens 3–5 Jahre) wandern dann gegen den portalen Blutstrom in die Mesenterialvenen zurück, werden dort sesshaft und nehmen die Eierproduktion auf (S. japonicum und S. mekongi in den Venolen der V. mesenterica superior, die den Dünndarm drainiert, S. mansoni und S. intercalatum in den Venolen der V. mesenterica inferior, die das Kolon drainiert, während S. haematobium hauptsächlich in den Venenplexus der Harnblase residiert) → die abgesonderten Eier (je nach Schistosomenart 100–3500 pro Tag) werden zum einen in den Venolen der intestinalen Submukosa bzw. der Blasenwand abgelagert, induzieren eine granulomatöse Entzündung und werden durch diese in das Darm- bzw. Blasenlumen ausgestoßen. Zum anderen werden sie über die Pfortader in die portalen Venolen der Leber eingeschwemmt und erzeugen dort Granulome. In fortgeschrittenen Fällen können Wurmeier durch erweiterte rektale, gastrale oder ösophageale portokavale Anastomosen über das rechte Herz in die Lungenkapillaren eindringen und über den vertebralen Venenplexus ins Rückenmark und Gehirn.

Pathogenetische Effekte: Die Schistosomenwürmer vermehren sich im Organismus nicht und schädigen ihn kaum. Sie ernähren sich von Glukose und Blutprodukten, darunter auch von Erythrozyten. Vom Immunsystem werden sie nicht angegriffen, da sie ihre antigene Hülle nach der Zerkarieninvasion abgelegt haben und sich mit körpereigenen Antigenen bedecken. Die Symptome und pathologischen Gewebeveränderungen der Schistosomiasis gehen von den Eiern aus. Sie sezernieren Proteasen und Toxine und induzieren intensive Immunreaktionen. Erst nach 1–2 Wochen sterben die im Körper verbliebenen Eier unter Hinterlassung von Narben ab.

Epidemiologie. Nach konservativen Schätzungen der WHO sind weltweit 200 Millionen Menschen mit Schistosomen infiziert. Etwa 600 Millionen leben und arbeiten in Regionen mit einem Infektionsrisiko. Die Verbreitung der Schistosomiasis ist auf die Gebiete beschränkt, in denen die als obligate Zwischenwirte dienenden Wasserschnecken vorkommen. Das sind die aufgeführten subtropischen und tropischen Länder. Erstinfektionen betref-

fen meistens Kinder, die sich durch barfüßiges Waten oder Baden infizieren. Jugendliche und Erwachsene sind auf gleiche Weise Reinfektionen ausgesetzt. Aus westlichen Ländern wird zunehmend häufig über Fälle von Schistosomiasis bei Heimkehrern aus Endemiegebieten berichtet. Infektionen durch Blutübertragungen hat man bisher nicht beobachtet.

Klinik.

Latenzstadium: Beginnt mit der Zerkarieninvasion und endet mit dem Einsetzen des Eierlegens. Dauer 35–40 Tage. Auch danach bleibt die Mehrzahl der Infizierten asymptomatisch. Die Schwere der Krankheit korreliert mit der Anzahl der eingedrungenen Zerkarien.

Akute Schistosomiasis (Katayama-Syndrom): Schüttelfrost, Fieber, Kopfschmerzen, urtikarielles Exanthem, Arthralgien, Myalgien, Husten, Diarrhö, Druckschmerzhaftigkeit der Leber (ohne Transaminasenanstieg), Eosinophilie. Die der Serumkrankheit entsprechenden Symptome beginnen 1–2 Wochen nach Aufnahme der Eierproduktion der Würmer, also 5–6 Wochen nach dem Zerkarienkontakt und ziehen sich wochenlang hin. Sie basieren auf zirkulierenden Immunkomplexen aus Wurmeierantigenen und Antikörpern. Am häufigsten betroffen sind erstinfizierte Reisende in Endemiegebieten. Die schwersten Formen (Letalität bis 25%) verursacht S. japonicum.

Chronische Schistosomiasis: Auf die humorale Immunantwort folgt eine chronische zellgebundene immunologische Abwehrreaktion gegen die täglich abgelagerten Wurmeier. Sie führt zur Granulombildung aus Makrophagen, Eosinophilen, Lymphozyten, Fibroblasten und Mastzellen mit anschließender Fibrosierung.

Organmanifestationen:

- **Darm-Bilharziose (S. mansoni, S. japonicum, S. mekongi):** Blutige Diarrhöen, Tenesmen und druckempfindliches Sigma. Sekundäre Anämie mit Eosinophilie. Seltener Magenbluten und narbige Pylorusstenose. **Kolonoskopie:** Granulomatöse Knötchen, Papillome, Ulzerationen, Blutungen. Im Spätstadium fibröse Verdickungen der Darmwand und des Mesenteriums.
- **Leber-Milz-Bilharziose (S. japonicum, seltener S. mansoni):** Periportale (präsinusoidale) Leberfibrose durch vernarbende Granulome in den Periportalfeldern. Gewöhnlich erkranken Adoleszenten, die den Pärchenegel seit 5–15 Jahren beherbergen. **Komplikationen:** Portale Stauung, die zur Milzschwellung führt, auch zu Aszites und Ösophagusvarizen, aus denen es bedrohlich bluten kann. Es entsteht keine Leberzirrhose. Die Leberfunktion bleibt normal.
- **Urogenital-Bilharziose (S. haematobium):** Hämaturie, Knötchen in der Blasenwand, Strikturen und Fisteln der ableitenden Harnwege. Es kann zu Sekundärinfektionen und Blasenkarzinomen kommen. Durch glomeruläre Ablagerung von Immunglobulinen und Komplement entwickelt sich manchmal eine Nephropathie mit Niereninsuffizienz.
- **Lungen-Bilharziose:** In schweren Fällen (durch S. mansoni) resultiert durch Eiertransport über portokavale Anastomosen in der Lunge eine granulomatöse Arteriitis mit pulmonaler Hypertonie.
- **Zentralnervöse Bilharziose:** Sehr seltene Komplikation durch Einbruch von Wurmeiern in den vertebralen Venenplexus. Die resultierende granulomatöse Entzündung kann zum Equina-Syndrom, zur Querschnittsmyelitis und zur fatalen Zerebritis führen.

Diagnostik.

Anamnese: Auch länger zurückliegender Aufenthalt in Endemiegebieten. **Verdachtssymptome:** Blut im Stuhl, Anämie, Zeichen der portalen Hypertension, Hämaturie.

Wurmeiernachweis: Mikroskopisch im Stuhl (nach Anreicherung mit der quantitativen Kato-Methode) bzw. Urinsediment-Urin. Histologisch in Biopsien der Kolonschleimhaut.

Serologie: Antikörpernachweis mit einem ELISA (nur IgG) erlaubt keine Unterscheidung von akuten, chronischen und abgeheilten Fälle. Neuerdings lassen sich im Serum und Urin spezifische Wurmantigene (CCA und CCA) mit monoklonalen Antikörpern nachweisen.

Therapie. Die verfügbaren Chemotherapeutika töten nur die reifen Würmer, nicht die Eier und die Schistosomula ab. Bei der akuten Schistosomiasis sind zur Dämpfung der Immunreaktion gegen Eierantigene zusätzlich Glukokortikoide indiziert.

- **Praziquantel:** Mittel der Wahl für alle Schistosomenarten. Dosis: 20 mg/kg p.o., 3 Dosen im Abstand von 4 Stunden.
- **Oxamniquin:** Unwirksam gegen S. japonicum und S. haematobium. Dosis: 15 mg/kg 2-mal tgl. für 2 Tage.
- **Metrifonat:** Wirksam nur gegen S. haematobium. Dosis: 7,5–10 mg/kg 3-mal tgl. an einem Tag alle 2 Wochen (maximale Gesamtdosis 600 mg).

10.4.2 Befall mit Leber- und Darmegel

Opisthorchiasis, Clonorchiasis und Fascioliasis

Erreger. Verschiedene Leberegel von Tieren, die auch den Menschen befallen (Tab. 10.1). Sie gehören zu den hermaphroditischen Trematoden.

Lebenszyklen:

- **Opisthorchis und Clonorchis:** Die erwachsenen Egel halten sich in den Gallenwegen auf. Sie produzieren Eier, die über die Galle mit dem Stuhl ausgeschieden werden und Gewässer kontaminieren. Im Süßwasser werden die Eier von bestimmten Schneckenarten aufgenommen. Sie entwickeln sich im Schneckenkörper zu Zerkarien, die ins Freie gelangen. Dann befallen die aktiv schwimmenden Zerkarien verschiedene Fische, in denen sie sich einkapseln. Die Infektion des Menschen und der Tiere erfolgt durch den Verzehr zerkarienhaltigen Fischfleisches. Nach Auflösung der Zysten im Duodenum dringen die Zerkarien über die Papilla vateri in die

Tabelle 10.1. Leberegel

Art	Vorkommen	Tierische Reservoire	Größe
Opisthorchis viverrini	Thailand, Laos und Kambodscha	Hund, Katze, Tibetkatze, Fisch fressende Säugetiere	5,4–10,2 × 0,8–1.9 mm
Opisthorchis felineus (Katzenleberegel)	Russland, Zentral- und Osteuropa	Hund, Katze, Fuchs, Schwein, Ratte, Biber, Kaninchen	10–18 × 1,3–2,5 mm
Clonorchis sinensis (chinesischer Leberegel)	China, Hongkong, Taiwan, Japan, Korea	Hund, Katze, Ratte	10–25 × 3–5 mm
Fasciola hepatica (großer Leberegel)	weltweit in Regionen mit Schaf- und Rinderzucht	Schaf, Ziege, Rind, Pferd, Kamel, Schwein	20–30 × 8–12 mm

Gallenwege ein, wo sie zu adulten Würmern ausreifen und verbleiben. Ihre Lebensdauer beträgt viele Jahre.

- **Fasciola hepatica:** Standort sind auch die Gallenwege. Mit dem Stuhl ausgeschiedene Eier reifen ebenfalls in Wasserschnecken zu Zerkarien heran. Sie haften dann zystenbildend an Wasserkresse und anderen Wasserpflanzen, durch deren Verzehr Menschen und Tiere infiziert werden. Mit der Nahrung (Salate!) aufgenommen, penetrieren die Zerkarien Darmwand, Leberkapsel und Leberparenchym, um die Gallenwege zu erreichen, in denen sie sich zu adulten Würmern entwickeln. Deren Lebensdauer kann Jahrzehnte erreichen.

10

Pathogenetische Effekte: Mechanische Reizung der Gallengänge, Desquamation des Epithels, die Hyperplasie, Dysplasie und Fibrose zur Folge haben kann, auch Spätkarzinome.

Klinik und Diagnostik. Die klinischen Konsequenzen hängen vom Ausmaß des Wurmbefalls ab, der in Endemiegebieten durch kumulative Infektionen erheblich sein kann.

Opisthorchiasis und Clonorchiasis: Fälle mit weniger als 100 Egeln bleiben asymptomatisch. Bei 100–1000 Würmern kommt es zu Episoden von Schmerzen im rechten Oberbauch, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhöen, die einige Tage bis Wochen dauern. Die Gallenblase kann palpabel werden. Die Leberwerte bleiben normal. In schweren Fällen resultieren rezidivierende Cholangitiden mit bakterieller Superinfektion. **Sonographie, CT** und **Cholangiographie** erlauben den Wurmnachweis. Im **Serum** ist **IgE erhöht.** Diagnose durch Stuhluntersuchung auf Wurmeier bzw. Wurmabgang nach Behandlung.

Fascioliasis: Die meisten Fälle verlaufen leicht. Während der Zerkarienpassage in die Leber können Fieber epigastrischer Schmerz, Übelkeit und Erbrechen auftreten, auch Urtikaria mit starker Eosinophilie. Bei Obstruktion des Choledochus resultieren Cholangitis oder Verschlussikterus. Die bildgebenden Verfahren lassen abszessähnliche hypodense Knötchen erkennen. **Diagnose** durch **Eiernachweis im Stuhl und spezifische Antikörper im Serum** (ELISA).

Therapie. Mittel der Wahl ist **Praziquantel:** 3 Dosen zu je 25 mg/kg an einem Tag. Gegen Fasciola hepatica ist es nicht in jedem Fall wirksam. Gute Effekte hat man mit dem in der Veterinärmedizin gebräuchlichen Triclabendazol erzielt, das auch ausgezeichnet vertragen wurde.

Fasciolopsiasis

Erreger. Der Riesendarmegel Fasciolopsis buski, ein Wurm von der Größe 2×7,5 cm, der Menschen und Schweine befällt. **Vorkommen:** Südchina, Taiwan, Südostasien, Indonesien, Bangladesch und östliches Indien.

Lebenszyklus: Der Wurm saugt sich im proximalen Dünndarm fest. Seine Eier (25000/Tag) werden im Stuhl ausgeschieden. Nach mehreren Wochen im Süßwasser entwickeln sich Mirazidien, die in Wasserschnecken eindringen und sie als Zerkarien verlassen. An Wasserpflanzen bilden die Zerkarien Zysten, in denen sie zu infektiösen Metazerkarien ausreifen. Die gewöhnlichen Infektionsquellen für den Menschen sind kontaminiertes Wasser, Bambussprösslinge, Wasserkresse oder Wasserkastanien. Im Duodenum angelangt, reifen die Zerkarien in 3 Monaten zu reifen Würmern heran, deren Lebensdauer annähernd 1 Jahr beträgt.

Pathogenetische Effekte: Entzündung, Ulzerationen und Mikroabszesse im oberen Dünndarm.

Klinik. Die Infektion mit wenigen Würmern verläuft asymptomatisch. Bei massivem Wurmbefall (bis zu 500) resultieren Diarrhoen im Wechsel mit Obstipation, heftige Leibschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Malabsorption, auch eine und proteinverlierende Enteropathie mit Ödemen.

Diagnostik. Wurmeiernachweis im Stuhl.

Therapie. Praziquantel, 15 mg/kg als Einmaldosis am Abend. Die toten Würmer werden am folgenden Tag ausgeschieden.

Heterophyiasis und Metagonimiasis

Erreger. Heterophyes heterophys und Metagominus yokogawai, zwei kleine, 1,7 mm lange Trematoden, die in tropischen Regionen heimisch sind. Vorkommen: H. heterophys in Ostasien,

Ägypten und Iran, M. yokogawai in Ostasien. Reservoire der Darmparasiten sind außer dem Menschen Hund, Katze, Fuchs und andere Fisch fressende Säugetiere. Die ersten Zwischenwirte sind Wasserschnecken, die zweiten diverse Frisch- und Brakwasserfische. Menschen infizieren sich durch den Verzehr zerkarienhaltiger roher oder ungenügend gekochter Fische.

Pathogenetische Effekte: Die kleinen Helminthen können tief in die Schleimhaut eindringen und granulomatöse Reaktionen induzieren.

Klinik. Anorexie, Nausea, intermittierende Leibschmerzen und Diarrhöen. Gelegentlich werden Eier mit dem Blutstrom in andere Organe verschleppt (Herz, Gehirn).

Diagnostik. Durch Eiernachweis im Stuhl.

Therapie. Praziquantel als Einzeldosis von 20 mg/kg, in schweren Fällen über 3 Tage.

Echinostomiasis

Erreger. Echinostoma ilocanum und E. lindoense, zwei intestinale Trematoden (Länge 3–10 mm) von Vögeln und Säugetieren, die gelegentlich den Menschen befallen, so eine 20-köpfige amerikanische Reisegruppe, die sich in Kenia und Tansania aufhielt. Die ersten Zwischenwirte sind Schnecken, die zweiten können große Schnecken, Muscheln und Fische sein, deren Verzehr zur Infektion des Menschen führt. Die Echinostoma werden am häufigsten auf den Philippinen, in Indonesien und Thailand angetroffen.

Klinik. Die meisten Infektionen sind leicht und verlaufen asymptomatisch. Infektionen mit vielen Parasiten führen zu starken Leibkrämpfen, epigastrischem Schmerz und wässerigen Diarrhöen.

Diagnostik. Wurmeiernachweis im Stuhl, Eosinophilie.

Therapie. Praziquantel, 25 mg/kg als Einzeldosis.

10.4.3 Paragonimiasis

Erreger. Paragonimus, der Lungenegel, ein 7–15 mm langer, plumper Trematode, von dem es 9 Arten gibt, die den Menschen befallen können. Vorkommen: Ost- und Südostasien, westliches und südliches Afrika, Mittel- und Südamerika. Die Gesamtzahl der infizierten Personen wird auf 21 Millionen geschätzt. Erregerreservoire: Außer dem Menschen Krebse und Krabben fressende Säugetiere (Feliden, Kaniden, Schweine u.a.).

Lebenszyklus: Adulte Würmer (Hermaphroditen) besiedeln zystenartige Hohlräume in der Lunge, die Anschluss an das Bronchialsystem haben. Ihre Eier gelangen mit dem Sputum und Stuhl in die Außenwelt. Aus ihnen gehen im Süßwasser Mirazidien hervor, die als ersten Zwischenwirt diverse Süßwasserschnecken befallen und als eiförmige Zerkarien verlassen. Im zweiten Zwischenwirt, verschiedenen Krustazeen (Krebse, Krabben), bilden die Zerkarien Zysten, in denen sie zu infektiösen Metazerkarien ausreifen. Die Infektion von Mensch und Tieren erfolgt durch den Verzehr der kontaminierten Krebse und Krabben. Junge Lungenegel kann der Mensch auch mit dem Fleisch von Schweinen und anderen Tieren als Transportwirte aufnehmen. Im Dünndarm schlüpfen die jungen Parasiten aus, wandern durch die Peritonealhöhle zum Zwerchfell und von dort in die Lunge ein. Verirrte Egel und mit dem Blut ausgeschwemmte Eier können auch in anderen Organen Entzündungen hervorrufen. Die Latenzzeit (Präpatenzzeit) von der Infektion bis zur Absonderung von Eiern dauert 2–3 Monate. Adulte Würmer leben bis zu 20 Jahren.

Pathogene Effekte: Würmer und Eier induzieren in der Lunge und an ektopischen Stellen eine akute eosinophile Entzündungsreaktion und die Bildung fibröser Kapseln, die in die Bronchiolen einbrechen und auch Empyeme verursachen können.

Klinik.

Akutes Stadium: Fieber, Husten, Pleuritis, Pneumothorax, Hepatosplenomegalie, Eosinophilie und Entzündungssymptome an ektopischen Organen.

Chronisches Stadium: Husten, rostfarbenes Sputum, Hämoptysen, multisegmentale Lungeninfiltrate, Kavernen, ein tuberkuloseähnliches Bild. Ektopische Läsionen treten häufig auf. Bedrohlich ist der Befall des Gehirns, der einem raumfordernden Prozess ähnelt.

Diagnostik. Wurmeinernachweis im Sputum oder Stuhl, allerdings erst 2–3 Monate nach der Exposition.

Therapie. Praziquantel, 3-mal tgl. 25 mg/kg für 2 Tage.

10.4.4 Taeniasis

Erreger. Taenia saginata (Rinderbandwurm) und Taenia solium (Schweinebandwurm), die innerhalb des Stammes der Plattwürmer zur Klasse der Cestoden (Bandwürmer) gehören. Endwirt für beide Würmer ist nur der Mensch. Zwischenwirt für T. saginata ist das Rind, für T. solium das Schwein, in zweiter Linie auch der Mensch.

Lebenszyklus: Die adulten Taenien sind Hermaphroditen. Sie haften an der Dünndarmschleimhaut und resorbieren ihre Nahrung durch die Haut, da sie keinen Verdauungsapparat besitzen. Ihr Kopf (Scolex) ist mit Saugnäpfen versehen. Der kurze Halsteil bildet die nachfolgenden Glieder, eine Kette (Strobila) aus mehreren tausend sexuell ausreifenden, reifen und graviden Proglottiden. **Längenmaße:** T. saginata 4–10 m, T. solium 1–3 m. Die terminalen Proglottiden mit über 100.000 Eiern brechen auf, werden abgestoßen und im Stuhl ausgeschieden. Mit den Fäzes der Bandwurmträger gelangen die Eier direkt oder über Abwäs-

ser auf Weideflächen und in Futtermittel, wo sie monatelang infektiös bleiben können. Im Zwischenwirt (Rind bzw. Schwein) freigesetzt, dringen die Embryonen in die Darmwand ein und werden auf dem Blutweg in die Muskulatur transportiert. Dort entwickeln sie sich in 3–4 Monaten zu infektionstüchtigen, von einer Blase eingeschlossenen Zystizerken (Finnen). Der Mensch infiziert sich durch Verzehr rohen oder halbrohen finnenhaltigen Rind- bzw. Schweinefleisches. Im Dünndarm stülpt die Finne den Scolex aus, heftet sich an die Schleimhaut und wächst zum adulten Bandwurm heran. Etwa 2–3 Monate nach der Infektion erscheinen im Stuhl die ersten abgestoßenen Proglottiden.

Pathogenetische Effekte: Infiltration der Mukosa, Zottendeformation.

Epidemiologie. T. saginata ist weltweit mit etwa 50 Millionen Wurmträgern verbreitet und nahm seit dem 2. Weltkrieg in Europa zu. Die Zahl der mit T. solium Infizierten wird weltweit auf 5 Millionen geschätzt. Sie zeigt in Europa fallende Tendenz.

Klinik. In der Regel liegt nur ein Wurmexemplar vor. Etwa 25% der Patienten bleiben asymptomatisch. Krankheitszeichen sind Übelkeit, Erbrechen, Leibbeschwerden, Durchfall oder Obstipation, auch Hungergefühl. Eine Eosinophilie ist nicht immer vorhanden.

Diagnostik. Wurmeier und Proglottiden im Stuhl. Nur letztere erlauben die Unterscheidung von T. saginata und T. solium.

Therapie. Sicheres Mittel ist eine Dosis von 5–10 mg/kg Praziquantel.

Prophylaxe. Abwasserreinigung, Schlachttieruntersuchung. Verzicht auf rohes und nicht tiefgefrorenes Rind- bzw. Schweinefleisch. Bei tiefen Temperaturen sterben die Finnen ab.

Zystizerkose

Pathogenese. Gegenüber Eiern von T. solium kann sich auch der Mensch als Zwischenwirt verhalten. Entweder sind es Eier, die mit fäkal verunreinigter Nahrung aufgenommen werden oder von einem adulten Wurm im eigenen Darm stammen (Autoinfektion). Die freigesetzten Embryonen gelangen auf dem Blutweg vom Darm in verschiedene Organe und bilden dort unter Entzündungserscheinungen Finnen. Wie häufig diese Komplikation auftritt, ist nicht bekannt. Zwischen 5 und 40% der Patienten haben adulte Taenien im Darm.

Klinik.

Neurozystizerkose: Finnen vorwiegend im Großhirn, in den Ventrikeln und im Subarachnoidalraum. **Symptome:** Fokale und generalisierte Krampfanfälle, Meningitis, Hydrozephalus mit Raumforderung.

Augenzystizerkose: Sehstörungen, Diplopie.

Kutane Zystizerkose: Multiple subkutane zystische Veränderungen, die Larven enthalten.

Zystizerkose der Muskulatur: Herdförmige Verkalkungen im Röntgenbild.

Diagnostik. Nachweis verkalkter Zysten im Gehirn mittels CT und MRT. Positiver Antikörpertest im Liquor. Proglottiden und Eier im Stuhl bei gleichzeitigem intestinalen Wurmbefall.

Therapie. Praziquantel (50 mg/kg in 3 Tagesdosen für 15 Tage), kombiniert mit hochdosierten Glukokortikoiden, da das Absterben der Finnen von Entzündungsreaktionen begleitet ist.

10.4.5 Diphyllobothriose

Erreger. Diphyllobothrium latum (Fischbandwurm) aus der Klasse der Cestoden. Vorkommen: Hauptsächlich in Nordeuropa (Finnland, Russland, Karelien), aber auch in Kanada, Afrika, Japan, Taiwan, Neuguinea, Australien und Südamerika. Endwirt ist der Mensch. Adulte Würmer werden 1–12 m lang.

Lebenszyklus: D. latum residiert im proximalen Dünndarm. Er lebt 10 Jahre oder länger. Den ausgeschiedenen Eiern entschlüpfen im Süßwasser motile Embryonen (Coracidien), die sich in Kleinkrebsformen (Wasserflöhen) als erstem Zwischenwirt zu unreifen Larven (Proceroide) entwickeln. Zweiter Zwischenwirt sind Fische, denen Kleinkrebse und Proceroide als Nahrung dienen. In ihnen reifen infektiöse Larven (Pleroceroide) heran, die vom Menschen beim Verzehr roher oder halbroher Fische aufgenommen werden. Im Dünndarm gehen aus den Larven in wenigen Wochen adulte Bandwürmer hervor, die meistens in der Einzahl angetroffen werden.

Pathogenetische Effekte: Als einziger Bandwurm konsumiert D. latum große Mengen Vitamin B_{12}, so dass ein Vitamin-B_{12}-Mangel resultieren kann. Der Wurm ist nichtinvasiv und verursacht kaum Wandläsionen.

Klinik. Die meisten Infektionen sind asymptomatisch. Proglottiden werden weniger oft ausgeschiedenen als bei der Taeniasis. Geklagt wird über Schwäche und Diarrhöen, Hunger und Taubheitsgefühl in den Beinen. Im Verlauf kann es durch Vitamin-B_{12}-Mangel zu einer megaloblastären Anämie mit funikulärer Spinalerkrankung kommen.

Diagnostik. Nachweis von Wurmeier und Proglottiden im Stuhl.

Therapie. Praziquantel als Einmalgabe (5–10 mg/kg). Substitution von Vitamin B_{12}.

10.4.6 Hymenolepiasis

Erreger. Hymenolepis nana (Zwergbandwurm) aus der Klasse der Cestoden, der eine Länge von nur 1–4 cm erreicht. Vorkommen: Häufigster Cestode des Menschen mit den höchsten Infektionsraten in warmen und trockenen Ländern, (Mittelmeerregion, Naher Osten, Indien, Südamerika). In diesen Regionen sind 5–20% der Kinder befallen. Bei einer 1987 durchgeführten Untersuchung von 216.000 Stuhlproben in den USA waren 0,4% positiv. Erregerreservoir ist der Mensch. Einige Stämme sind an Nagetiere angepasst.

Lebenszyklus: H. nana ist der einzige Bandwurm, der keinen Zwischenwirt benötigt. Die Infektion erfolgt durch Aufnahme von Eiern. Im Dünndarm schlüpfen daraus Onkosphären, die in die Zotten eindringen und sich dort zu Larven entwickeln. Die Larven kehren ins Darmlumen zurück und wachsen dort in 2–3 Wochen zu adulten Bandwürmern heran. Der Übertragungsmodus ist überwiegend fäkooral von Person zu Person oder eine Autoinfektion mit Eiern aus dem eigenen Stuhl. Ungenügende persönliche Hygiene und schlechte sanitäre Verhältnisse begünstigen die Ausbreitung.

Pathogenetische Effekte: Die Larven zerstören die von ihnen okkupierten Zotten. Starker Befall führt zu Enteritiden.

Klinik. Der Befall mit wenigen Würmern verursacht keine Beschwerden. Bei Patienten mit einer Eierdichte im Stuhl von über 15.000/g treten oft Anorexie, Leibkrämpfe und Diarrhöen auf. In der Adoleszenz hört die Infektion oft von selbst auf. Erwachsene erkranken relativ selten.

Diagnostik. Wurmeiernachweis im Stuhl. Die Proglottiden brechen im Darm auf und sind nicht zu sehen.

Therapie. Praziquantel (25 mg/kg in 1 Dosis) ist das Mittel der Wahl. Es tötet sowohl adulte Würmer als auch Larven ab.

10.4.7 Echinokokkose

Zystische Echinokokkose

Erreger. Echinococcus granulosus, ein 2–7 mm langer Bandwurm (Cestode), dessen Endwirt der Hund ist. Wichtigster natürlicher Zwischenwirt ist das Schaf, gefolgt von Rind und Schwein. Der Mensch ist ein akzidenteller Zwischenwirt ohne biologische Bedeutung im Entwicklungszyklus, da er die Infektion nicht weitergibt. **Vorkommen:** Weltweit mit unterschiedlicher Prävalenz, vor allem in Schafzuchtgebieten, wo die Hirtenhunde oft massiv infiziert sind. Zu nennen sind die Mittelmeerländer (Griechenland), der Nahe Osten, Nord- und Ostafrika, Mittel- und Südamerika, Australien. In Nord- und Mitteleuropa überwiegen die eingeschleppten Fälle.

Lebenszyklus: Der adulte E. granulosus hält sich im Dünndarm des Hundes auf und lebt durchschnittlich 6 Monate. Eier werden direkt oder mit Proglottiden im Kot ausgeschieden. Sie enthalten Onkosphären und werden von den natürlichen Zwischenwirten und vom Menschen peroral aufgenommen. Nach der Freisetzung im Dünndarm des Zwischenwirts dringen die Onkosphären in die Darmwand ein und gelangen auf dem Blutweg in die Leber, zum Teil auch in die Lunge und andere Organe. Hier reifen sie zu Finnen (Metazestoden) aus. Das sind ein- oder mehrkammerige flüssigkeitsgefüllte Blasen (Hydatiden) mit einem Durchmesser von 1–15 cm. Nach einigen Monaten entwickeln sich an der inneren Keimschicht der Blasen Brutkapseln mit zahlreichen Kopfanlagen (Protoscolices), die nach Platzen der dünnwandigen Kapseln in der Hydatidenflüssigkeit schwimmen. Beim Menschen findet man häufig Finnen, die kleinere Tochterblasen enthalten. Der Lebenszyklus schließt sich, wenn Hunde mit Schlachtabfällen (Innereien) oder Beutetieren Finnen von E. granulosus aufnehmen, die reife Protoscolices enthalten. Im Dünndarm des Hundes entwickeln sich daraus in 5–8 Wochen adulte Echinokokken.

Pathogenetische Effekte: Raumforderung der Zysten. Schädigung der angrenzenden Organe. Ruptur mit Aussaat von Protoscolices, aus denen neue Zysten hervorgehen können (sekundäre Echinokokkose). Allergische Reaktionen durch Freisetzung von antigenem Material.

Klinik.

Inkubationszeit: Mindestens 10–12 Monate von der Infektion bis zum Auftreten von Protoscolices in den Zysten des humanen Wirtes.

Organbefall: Die Mehrzahl der Patienten weist nur eine Zyste auf, die in verschiedenen Organen lokalisiert sein kann. In einer australischen Serie waren 1802 Solitärzysten wie folgt verteilt: Leber 63%, Lungen 25%, Muskeln 5%, Knochen 3%, Nieren 2%, Gehirn und Milz je 1%. Bei einem Befall der Leber wiesen von 369 Patienten in Kenia 72% Solitärzysten auf, 12% zwei und 16% drei und mehr Zysten. Die jährliche Zunahme der Zystendurchmessers variiert zwischen 1 und 31 mm. Neben fertilen Zysten (mit Protoscolices) werden auch sterile Zysten (ohne Protoscolices) angetroffen. Die Gefahr der Aussaat durch eine Punktion besteht bei letzteren nicht.

Symptome: Kleine Zysten (<5 cm) bleiben jahrelang asymptomatisch. Daher ist der Zystennachweis in 40–60% der Fälle ein Zufallsbefund. Größere Leberzysten können Gallenkoliken, Cholangitiden, Pankreatitiden, portale Hypertension, untere Einflussstauung durch Kompression der V. cava und eitrige Abszesse verursachen. Durch Ruptur ins Peritoneum oder die Pleura kann es zu Absiedlungen in die Bauch- bzw. Brusthöhle kommen, und infolge Antigenausschwemmung zur Urtikaria oder zum anaphylaktischen Schock. Bei Lungenzysten treten als Komplikationen Husten, Hämoptysen und Atelektasen mit sekundären Pneumonien auf, ferner Pleuritiden oder ein Pneumothorax. Am Herzen resultieren Tumoren und Perikardergüsse, am Rückenmark und Gehirn neurologische Ausfallserscheinungen.

Diagnostik. Basiert auf klinischem Befund, Anamnese, epidemiologischen Daten und der morphologischen Demonstration der Parasitenzysten (Ultraschall, CT, Kernspintomographie und Thoraxaufnahmen). Die Immundiagnostik (ELISA) liefert bei 10% der Leber- und 40% der Lungenzysten falsch negative Resultate. Mit der Westernblot-Methode sind Sensitivität und Spezifität deutlich gesteigert worden. Eine Eosinophilie fehlt häufig.

Therapie. Zysten mit einer homogen verkalkten Wand sind gewöhnlich nicht behandlungsbedürftig, da das Larvengewebe wahrscheinlich spontan inaktiviert ist.

Operation: Therapie der Wahl, in etwa 90% der Fälle möglich (Teilresektion der Leber, Lobektomie). Spätrezidive bei 2–25% der Patienten. Deshalb **prä- und postoperative Chemotherapie** empfehlenswert.

PAIR-Methode (Puncture of cysts percutaneously, Aspiration of fluid, Introduction of protoscolicidal agent, and Reaspiration): Neueres Verfahren bei dem die entleerte Zyste für einige Minuten mit hypertoner Kochsalzlösung und/oder Äthanol (95%) gefüllt wird. Bisherige Erfolge vielversprechend, Nachbeobachtungszeiten noch zu kurz, deshalb noch keine etablierte Alternative zur Operation.

10

Chemotherapie: Langzeitbehandlung (6–12 Monate) mit Mebendazol oder Albendazol in hoher Dosis unter Kontrolle der Serumspiegel. Als alleinige Therapie nur bei inoperablen Fällen indiziert, als Zusatztherapie prä- und postoperativ sowie bei Zystenruptur. Unter der Chemotherapie verschwinden 30% der Zysten, 30–50% werden unter Degenerationszeichen kleiner, 20–40% bleiben morphologisch unverändert. Die Verträglichkeit der Chemotherapeutika ist in den meisten Fällen gut.

Alveoläre Echinokokkose

Erreger. Echinococcus multilocularis, ein Zestode von 2–4 mm Länge, dessen Endwirt der Fuchs (Rotfuchs und Polarfuchs) ist. Natürliche Zwischenwirte sind verschiedene Nagetiere (Feldmaus, Schermaus, Bisam u.a.). Der Mensch ist ein akzidenteller Zwischenwirt. Vorkommen: Beschränkt auf die nördliche Hemisphäre. Endemische Regionen in westlichen und zentralen Teilen Europas, in Osteuropa, Russland, Westchina, in der Türkei, in Nordamerika und Kanada. In Deutschland sind Füchse besonders im Mittelgebirge, in der Alpenregion und in der Rheinebene infiziert. Erkrankungen des Menschen werden selten beobachtet. Die Inzidenzraten in Frankreich, der Schweiz und Bayern betragen 0,1–1,2 Fälle auf 100.000 Einwohner im Jahr.

Lebenszyklus: Die reifen Würmer mit 2–6 Segmenten leben im Dünndarm des Endwirtes und scheiden Eier aus, die eine für den Zwischenwirt (diverse Nagetiere) infektiöse Onkosphäre enthalten. Im Dünndarm des Zwischenwirts schlüpfen die Larven aus, bohren sich in die Darmwand und werden auf dem Blut- oder Lymphweg zur Leber transportiert. Dort reifen sie zu Metazestoden aus, die durch Ausbildung von Protoscolices für den Endwirt infektiös werden (nicht für den Menschen). Wenn der Fuchs die infizierten Nager frisst, werden aus den fertilen Metazestoden in seinem Dünndarm die reifen Echinokokken.

Pathogene Effekte: Die Metazestoden von E. multilocularis verhalten sich biologisch ähnlich wie ein maligner Tumor. Sie zeigen destruktives Gewebewachstum, Invasion in angrenzende Strukturen über die Organgrenzen hinaus und bilden Fernmetastasen in anderen Organen. Primär wird ausnahmslos die Leber befallen. Das unscharf begrenzte Metazestodengewebe ist alveolär strukturiert mit zahllosen irregulären Zysten von 1–20 mm Durchmesser und weist Verkalkungen auf. Die Ausdehnung der Läsionen betrug in inoperablen Fällen 54,9–98,9 cm. Nicht selten sind die Herde von Nekrosen durchsetzt. In einer schweizerischen Kasuistik von 70 Fällen hatte die alveoläre Echinokokkose bei 67% die Leber isoliert befallen, bei 20% auch die Nachbarschaftsorgane (Thorax, Abdomen, Retroperitoneum) und bei 11% Fernmetastasen (Gehirn, Lunge, Knochen) gesetzt.

Klinik. Die alveoläre Echinokokkose ist eine schwere Erkrankung mit hoher Letalitätsrate unbehandelter Patienten. Die Ansteckung erfolgt durch Kontakt mit erlegten Füchsen oder durch mit Wurmeiern kontaminierte Waldfrüchte.

Inkubationszeit: 5–15 Jahre.

Symptome: Initial epigastrischer Schmerz oder cholestatischer Ikterus. In einem Drittel der Fälle wird die Krankheit anlässlich einer Untersuchung wegen uncharakteristischer Beschwerden, einer Leberschwellung oder abnormer Befunde bei routinemäßiger Labordiagnostik festgestellt.

Diagnostik. Sie basiert:
- auf klinischen Befunden und anamnestischen epidemiologischen Daten
- dem Nachweis der Läsionen in der Leber mit Sonographie oder Kernspintomographie
- dem Nachweis hochspezifischer Antikörper gegen den Erreger (Em2-ELISA).

Therapie.
Operation: In operablen Fällen radikale Resektion des betroffenen Lebersegmentes mit postoperativer Chemotherapie.

Chemotherapie: Langzeitbehandlung mit Mebendazol, die relativ gut vertragen wird und über Jahre fortzusetzen ist.

10.4.8 Askaridiasis

Erreger. Ascaris lumbricoides (Spulwurm), ein pinkfarbener Nematode, dessen natürlicher Wirt der Mensch ist. Länge des

Männchen 15–30 cm, des Weibchens 20–49 cm. **Vorkommen:** Weltweit, besonders in dicht bevölkerten ländlichen Regionen mit primitiver Agrarkultur (China, Südostasien, Indien, Saudiarabien, Afrika Südamerika). Nach dem 2. Weltkrieg waren auch Zentraleuropa und Japan stark verseucht. Am häufigsten sind Kinder im Alter zwischen 3 und 14 Jahren betroffen.

Lebenszyklus: Die Askariden besiedeln den Dünndarm. Lebensdauer 6–18 Monate. Das Weibchen legt pro Tag 240.000 teils befruchtete, teils unbefruchtete Eier, die im Stuhl ausgeschieden werden. In den fertilen Eiern, die im Erdboden bis zu 10 Jahre überleben, entwickeln sich in 10–15 Tagen infektiöse Larven. Die Ansteckung des Menschen erfolgt durch perorale Aufnahme larvenhaltiger Eier. Als Vehikel kommen bei Kindern die Finger, kontaminiertes Spielzeug und verschluckte Erde (Geophagie) in Betracht, bei Erwachsenen kontaminierte Nahrungsmittel, insbesondere mit Fäkalien gedüngte Salate und Gemüse. Seltener ist Trinkwasser mit Wurmeiern verunreinigt. Die Larven schlüpfen im Dünndarm aus, penetrieren die Darmwand, wandern über die Pfortader zur Leber und von dort in den Alveolarraum der Lunge. Während der Lungenpassage nehmen sie unter zweimaliger Häutung erheblich an Größe zu und steigen dann den Tracheobronchialbaum hinauf bis in den Hypopharynx, wo sie verschluckt werden.

Pathogene Effekte: Die Larvenpassage durch Darmwand und Leber erfolgt weitgehend reaktionslos. Unterwegs absterbende Larven induzieren fokale Granulome aus Makrophagen und Eosinophilen. In der Lunge kommt es zu einer klinisch manifesten Entzündungsreaktion. Im Dünndarm erzeugen Askariden keine Läsionen. Komplikationen entstehen durch Einwanderung der Spulwürmer in die Gallenwege und Appendix sowie durch Bildung von Knäueln im Darmlumen. Selten werden Larven in andere Organe (Nieren, Herz, Gehirn) verschleppt, sterben dort aber umgehend ab.

Klinik. Der leichte Befall verläuft häufig latent. In Endemiegebieten werden vor allem bei Kindern oft massive Askarideninfektionen beobachtet. Sie verursachen neben einer Wachstumsverzögerung erhebliche klinische Symptome und können durch Komplikationen zum Tode führen.

Pulmonale Manifestationen der Larvenwanderung: Lungeninfiltrate mit Bluteosinophilie. Auftreten 4–16 Tage nach Aufnahme embryonierter Eier. Spontane Rückbildung in 2–3 Wochen. **Begleitsymptome:** Meistens nur etwas Husten und substernales Brennen bei tiefer Inspiration. Bei starkem Befall auch fieberhafte Askaridenpneumonie mit Bronchospastik, Dyspnoe, produktivem Husten und blutigem Sputum.

Intestinale Manifestationen: Durch adulte Würmer im oberen Dünndarm meistens keine oder nur vage Leibbeschwerden. Bei stark befallenen Kindern Bauchschmerzen, Meteorismus, Übelkeit, mitunter auch Diarrhöen. **Komplikationen:** Intestinale Obstruktion bis zum Ileus durch große Wurmknäule im terminalen Ileum. Appendizitis durch Askariden im Appendixlumen, bei Perforation auch Askariden in der Bauchhöhle.

Hepatobiliäre und pankreatische Manifestationen: In Indien, Saudiarabien und anderen Endemiegebieten verursachen Askariden bis zu 40% der Gallenwegs- und Pankreaserkrankungen. Die Spulwürmer neigen zur Exploration kleiner Öffnungen. Wenn sie ins Duodenum aufsteigen, dringen sie nicht selten in den Gallen- und Pankreasgang ein und kehren auch wieder ins Darmlumen zurück. Klinisch führt das zu Gallenkoliken, Cholezystitiden, Cholangitiden, Leberabszessen und akuten Pankreatitiden.

Diagnostik. Wurmeiernachweis im Stuhl bzw. spontaner Wurmabgang mit dem Stuhl oder aus dem Mund. Bei der Lungenpassage werden Larven im Sputum gefunden, während Wurmeier im Stuhl noch fehlen. Eine Bluteosinophilie ist stets vorhanden. Der direkte Wurmnachweis im Darm oder Gallengang kann sonographisch, endoskopisch und mit der Röntgenuntersuchung gelingen.

Therapie.
Mebendazol (Vermox®): Breitspektrum-Antihelminthikum mit sicherer Wirkung. **Dosis:** 2-mal tgl. 100 mg p.o. für 3 Tage. Nicht bei Schwangeren im 1. und 2. Trimenon und Kindern unter 2 Jahren. Tötet keine Larven. In nicht geheilten Fällen Wiederholung nach 3 Wochen.

Albendazol (Eskazole®): Von ähnlicher Wirkung wie Mebendazol. Dosis: 400 mg p.o. als Einmalgabe. Nicht bei Schwangeren und Kindern unter 6 Jahren.

Pyrantel (Helmex®): Dosis: 10 mg/kg (maximal 1 g) p.o. als Einmaldosis. Nicht bei Kindern unter 6 Monaten.

10.4.9 Enterobiasis

Erreger. Enterobius vermicularis (Oxyuris, Madenwurm), ein 2–13 mm langer Nematode (Rundwurm). **Vorkommen:** Weltweit, besonders in warmen Ländern, aber auch in Mitteleuropa. Am höchsten ist die Prävalenz bei 2–5 Jahre alten Kindern.

Lebenszyklus: Die adulten Oxyuren männlichen und weiblichen Geschlechts halten sich im terminalen Dünndarm und im Kolon auf. Lebensdauer 2 Monate. Gravide Weibchen wandern nachts in die Perianalregion aus und legen dort ihre Eier (10.000 pro Wurm) ab, die nach 6 Stunden infektös werden. Da sie Juckreiz auslösen, werden die Eier mit den Fingern abgekratzt, an denen sie besonders unter den Nägeln kleben bleiben und dann oft zum Mund geführt. Die perorale Aufnahme kann auch über kontaminierte Gegenstände (Spielsachen) und das Verschlucken kontaminierten Staubes erfolgen. Im Dünndarm schlüpfen aus den Eiern die Larven aus, die sich über mehrere Häutungen zu reifen Oxyuren entwickeln. Von der Infektion bis zur Ausscheidung von Eiern im Stuhl vergehen 5–6 Wochen. Es kann auch zur Retroinfektion kommen, indem Larven aus der Perianalregion ins Kolon zurückwandern.

Klinik. Bedingt durch die einfache Übertragungsmöglichkeit von Person zu Person, breitet sich die Oxyuriasis leicht in Familien und unter Bewohnern von Gemeinschaftsunterkünften aus. Die Inkubationszeit beträgt 5–6 Wochen.

Symptome: Nächtliches Afterjucken, perianale Kratzeffekte, manchmal auch Ekzeme. Bei Mädchen Fluor vaginalis. In manchen Fällen wurden Granulome um abgestorbene Würmer oder Eier in der Peritonealhöhle, Scheidenwand, Zervix oder im Endometrium gefunden. Im Vordergrund steht oft das Erschrecken der Eltern über den Wurmbefall der Kinder, von dem zwar keine Gefahren ausgehen, der aber zurecht als unhygienisch empfunden wird.

Diagnostik. Bei der Inspektion des frischen Stuhls sind nach kurzer Zeit oft bewegliche kleine weiße Würmer zu sehen. Ansonsten gelingt der Eiernachweis im Stuhl oder in einem perianalen Klebestreifen, der abends zu applizieren und morgens auf einem Objektträger abzustreifen ist.

Therapie. Mebendazol (100 oder 200 mg als Einmaldosis) oder Pyrantel (10 mg/kg als Einmaldosis).

Prophylaxe. Nach dem Stuhlgang Hände waschen mit Seife und Nagelbürste, Nägel kürzen, Leib- und Bettwäsche 8 Tage lang häufig wechseln und auskochen.

10.4.10 Trichuriose

Erreger. Trichuris trichiura (Peitschenwurm), ein Nematode von 4 cm Länge, der weltweit vorkommt, am häufigsten in feuchtwarmen Gebieten mit niedrigem Hygienestandard.

Lebenszyklus: Die reifen Peitschenwürmer halten sich im proximalen Dickdarm auf (Lebensdauer 1–3 Jahre). Der vordere Teil der Parasiten ist in das Kryptenepithel eingebettet, der hintere ragt frei in das Darmlumen. Das Weibchen legt pro Tag bis zu 20.000 Eier, die im Stuhl ausgeschieden und in der Erde nach 2–4 Wochen infektiös werden. Die Übertragung erfolgt durch Erde, Lebensmittel (Gemüse, Salate) und Gegenstände, die mit Wurmeiern kontaminiert sind. Aus den per os aufgenommenen Eiern schlüpfen im Dünndarm L1-Larven aus, die in den Dickdarm gelangen, sich ins Epithel bohren und nach 4 Häutungen zu adulten Würmern ausreifen. Von der Infektion mit embryonierten Eiern bis zur Eierausscheidung im Stuhl vergehen etwa 90 Tage.

Pathogene Effekte: Bei einem Befall mit mehr als 50 Exemplaren breiten sich die Parasiten über das ganze Kolon aus. Es kommt dann zur Pancolitis mit Diarrhöen.

Klinik. Der Verlauf ist meistens asymptomatisch. Erst bei massivem Befall (einige hundert oder tausend Würmer) resultiert die Trichuris-Dysenterie mit chronischer Diarrhö und Anämie, bei Kindern zusätzlich mit häufigem Rektumprolaps und Wachstumsverzögerung. Über solche schweren Formen wurde aus Indien, Malaysien, Südafrika und der Karibik berichtet.

Diagnostik. Wurmeiernachweis im Stuhl, ergiebiger mit Anreicherungsverfahren. Bei starkem Befall sind anoskopisch reife Würmer zu finden.

Therapie.
Asymptomatische Fälle: Albendazol (Eskazole®): 400 mg p.o. als Einmalgabe.

Symptomatische Fälle: Mebendazol (Vermox®): 2-mal tgl. 100 mg p.o. für 3 Tage.

10.4.11 Ancylostomatidose

Erreger. Die Hakenwürmer Ancylostoma duodenale und Necator americanus sind 0,7–1,8 cm lange Nematoden. **Vorkommen:** In subtropischen und tropischen Ländern vor (Südeuropa, Afrika, Asien, südliche USA, Zentral- und Südamerika). Man rechnet mit 1 Milliarde infizierter Menschen. Nach Nordamerika und Mitteleuropa werden die Hakenwürmer von Tropenrückkehrern und Gastarbeitern eingeschleppt. In Australien wurde neuerdings auch der Befall des Menschen durch den Hakenwurm des Hundes (Ancylostoma caninum) beobachtet.

Lebenszyklus: Die Parasiten beißen sich mit zahnähnlichen Mundwerkzeugen an den Dünndarmzotten fest. Ihre Lebensdauer beträgt mehrere Jahre. Aus den abgesonderten Eiern schlüpfen in feuchter Erde stäbchenförmige Larven, die nach 2 Häutungen in infektionstüchtige filiforme Larven übergehen. Die Infektion des Menschen erfolgt durch perkutanes Eindringen der filiformen Larven in kleine Venen oder Lymphgefäße der Haut. Über die Blutbahn werden sie bis in die Lunge transportiert, penetrieren in die Alveolen und wandern den Bronchien entlang in die Rachenhöhle, wo sie mit dem Sputum verschluckt werden. Nach Passage des Magens entwickeln sich die Larven im Dünndarm zu adulten Parasiten, die 5 Wochen nach der Infektion geschlechtsreif sind. Für Necator americanus ist der perkutane Infektionsweg obligatorisch. Die Infektion mit Anyclostoma duodenale kann auch durch orale Aufnahme fliliformer Larven stattfinden.

Ansteckungsmöglichkeiten: Barfußgehen in der Nähe von Defäkationsplätzen oder auf fäkal gedüngten Feldern. Berühren von Gräsern und anderen Pflanzen, an denen Larven bei ausreichender Feuchtigkeit oft in großer Zahl emporwandern. Verzehr larvenverseuchter roher Gemüse und Früchte.

Pathogene Effekte: Durch Andauen der Mukosa und Submukosa verursachen die Parasiten Blutverluste, die umso früher zur Eisenmangelanämie führen, je geringer die Eisenzufuhr mit der Nahrung und je stärker der Wurmbefall ist. Die Lungenpassage kann mit klinisch manifesten Entzündungsreaktionen einhergehen.

Klinik. Schwacher Befall wirkt sich klinisch nicht oder nur geringfügig aus. An der Haut können rote Flecken oder juckende Quaddeln die Eintrittstelle der Larven anzeigen. Bei eisenarmer Nahrung verursachen schon Wurmzahlen ab 40 eine hypochrome Anämie, bei hoher Eisenzufuhr sind dafür 800 Würmer erforderlich. In Endemiegebieten ist ein massiver Wurmbefall mit ausgeprägter Anämie und ihren Folgeerscheinungen nicht selten. Kinder entwickeln sich langsamer und bleiben in der Schule zurück. Außer der Blutarmut treten Leibschmerzen und proteinverlierende Diarrhöen auf. Die Lungenpassage geht mit passageren eosinophilen Infiltraten einher.

Diagnostik. Wurmeiernachweis im Stuhl.

Therapie. Medikamente mit guter Wirksamkeit: Mebendazol (Vermox) und Albendazol. Dosierung wie bei Trichuriose (► oben).

10.4.12 Strongyloidose

Erreger. Strongyloides stercoralis und Strongyloides fuelleborni, zwei Zwergfadenwürmer mit einer Länge von 2–3 mm. Eine Besonderheit dieser intestinalen Nematoden besteht darin, dass sich aus ihren Eiern noch im Darm infektionstüchtige Larven entwickeln können, die zur Autoinfektion befähigt sind.

Vorkommen: St. stercoralis bei Mensch, Hund und Affen in tropischen und subtropischen Gebieten; St. fuelleborni bei Affen, seltener bei Menschen in Afrika.

Lebenszyklus: Invasion filiformer Drittlarven durch die menschliche Haut, von dort über die Blutbahn zur Lunge, wo sie in die Alveolen eindringen, dann ausgehustet und verschluckt werden. Besiedlungsort ist der obere Dünndarm, wo die Larven zu adulten Parasiten ausreifen. Parasitisch existieren nur Weibchen. Aus ihren parthenogenetisch erzeugten Eiern schlüpfen bereits während der Darmpassage Erstlarven (Länge 0,2–0,3 mm), die im Stuhl ausgeschieden werden und sich in feuchtwarmer Erde nach wiederholter Häutung zu infektiösen Drittlarven (Länge 0,55 mm) entwickeln. Hin und wieder findet die Häutung zu Drittlarven schon im Darmlumen statt. Die Larven dringen dann in die Darmgefäße ein, werden zur Lunge transportiert und durch Verschlucken in den Dünndarm zurückbefördert, wo sie zu adulten Würmern heranwachsen. Der Nachschub an Parasiten durch diese Autoinfektion kann sich fortlaufend wiederholen. Er führt zu einer Verstärkung und oft zur jahrelangen Dauer des Wurmbefalls. Außerhalb des Wirts gehen aus einigen Drittlarven adulte männliche und weibliche Würmer hervor, die sich geschlechtlich fortpflanzen und den Boden fortlaufend mit infektiösen Larven verseuchen.

Pathogene Effekte: Entzündliche eosinophile Lungeninfiltrate bei der Larvenpassage. Gastrointestinale Reizerscheinungen, selten auch Blutungen. Die körpereigene Abwehr gegen die Parasiten ist hauptsächlich an die Eosinophilen, weniger an spezifische Antikörper gebunden. Glukokortikoide führen zur Eosinopenie und deshalb zu massiver Larveninvasion in die Darmwand mit anschließender Dissemination. Zugleich kommt es durch den Übertritt gramnegativer Bakterien in die Blutgefäße der von den Würmern perforierten Darmwand zu einer schweren Sepsis.

! In Endemiegebieten sollte vor jeder Therapie mit Glukokortikoiden der Stuhl auf Strongyloides-Larven untersucht werden.

Klinik. Das Spektrum reicht vom asymptomatischen leichten Befall bis zur oft tödlichen fulminanten Strongyloidose mit gramnegativer Sepsis. Bei der kutanen Larvenwanderung können allergische Hautreaktionen auftreten, bei Lungeninfiltrationen Husten und Bronchospastik. Gastrointestinale Erscheinungen sind Anorexie, Übelkeit, Leibschmerzen und Diarrhöen, selten stärkere Blutungen.

Diagnostik. Nachweis der Larven im Stuhl, im Duodenalsaft oder in Schleimhautbiopsien. In 80% der Fälle sind im Serum mit dem ELISA spezifische Antikörper gegen die Parasiten zu erfassen.

Therapie.
Ivermectin: Neuerdings das Mittel der Wahl als Einmalgabe von 150–200 mg. Tötet zugleich Askariden, Trichuris und Enterobius vermicularis.

Thiabendazol: Das Benzimidazolderivat tötet Larven und adulte Parasiten, hat aber mehr Nebenwirkungen als Ivermectin.
Dosis: In asymptomatischen Fällen 25 mg/kg 2-mal tgl. für 2 Tage, in symptomatischen Fällen die gleiche Dosis für 5–7 Tage.

10.4.13 Filariasis

Es handelt sich um eine Gruppe von Erkrankungen durch die Familie der Filarien (Flariidae = Fadenwürmer), die zu den Nematoden gehören und durch Insekten (vor allem Mücken) übertragen werden. Die Länge der adulten Parasiten variiert zwischen 2 und 50 cm. Die Weibchen sind größer als die Männchen. Die Parasiten halten sich überwiegend im lymphatischen System oder in der Haut auf. Die Weibchen setzen embryonierte Eier ab oder gebären Larven, die als Mikrofilarien bezeichnet werden. Mikrofilarien sind 0,2–0,3 mm lange schlangenförmige Gebilde, die von der Eihülle umgeben bleiben (bescheidete Mf) oder aus dieser ausschlüpfen (unbescheidete Mf). Die Mikrofilarien erscheinen hauptsächlich im Blut und in der Haut. Die passenden Insekten nehmen die Mikrofilarien mit der Blutmahlzeit auf und lassen sie als obligate Zwischenwirte durch mehrere Häutungen zu infektiösen Larven ausreifen. Mit dem Insektenstich erfolgt die Übertragung der Larven auf den Menschen als Endwirt. Im menschlichen Körper findet dann an definitiven Lokalisationen die Entwicklung zu geschlechtsreifen Makrofilarien statt.



Abb. 10.24. Wucheria bancrofti. Mikrofilarie im Blut (aus Löffler et al. Atlas der klinischen Hämatologie. 6. Aufl., Springer, Berlin 2004)

10

Lymphatische Filariasis

Erreger. Folgende Erreger kommen vor:

- **Wucheria bancrofti:** Länge: 2,4–10 cm (Abb. 10.24).
  Vorkommen: Südostasien, Pazifik, tropisches Afrika, Karibik, tropisches Südamerika.
  Überträger sind Stechmücken (Anopheles, Aedes, Culex). Weltweit 73 Millionen Infizierte.
- **Brugia malayi:** Länge: 2,2–6 cm.
  Vorkommen: Südostasien, Indonesien, Indien.
  Überträger sind Stechmücken (Anopheles, Mansonia, Coquilletidia).
- **Brugia timori:** Länge: 2,2–6 cm.
  Vorkommen: Indonesien.
  Überträger: Stechmücken. Weltweit 6 Millionen Brugia-Infizierte.

Pathogene Effekte: Sie gehen nicht von Mikrofilarien, sondern von den adulten Würmern aus, die sich in afferenten Lymphgefäßen und den Sinus der Lymphknoten aufhalten und mehrere Jahre überleben. Sie induzieren granulomatöse Entzündungen, die zur Dilatation, Klappenzerstörung und Obstruktion führen. Solange der Wurm lebt, bleiben die Gefäße offen. Nach seinem Absterben setzt eine verstärkte Fibrosierung ein.

Klinik. Krankheitserscheinungen können bereits einen Monat nach der Infektion auftreten. Gewöhnlich beträgt die Inkubationszeit 5–12 Monate. Verlaufsformen:

- **Symptomlose Infektion:** Geht aber mit einer Mikrofilarämie einher, die jahrelang persistieren kann.
- **Symptomatische akute Infektion:** Entzündlich-allergische Reaktionen am Lymphsystem (Lymphknotenschwellungen, Lymphangitis) mit rezidivierenden Fieberschüben, Ödemen an den Extremitäten, Mammae oder am Skrotum (mit Orchitis).
- **Symptomatische chronische Infektion:** Entwickelt sich bei Einheimischen 10–15 Jahre nach der Akutphase. **Symptome:** Vergrößerung und Fibrosierung der Lymphknoten, Lymphödeme mit Verdickung des subkutanen Gewebes und Hyperkeratose, besonders an den Beinen (Elephantiasis) und am Skrotum. Retroperitonealer Lymphstau kann durch Platzen renaler Lymphgefäße zur Chylurie führen.

Diagnostik. Suspekt sind die klinischen Erscheinungen in Kombination mit einer Bluteosinophilie. Zu sichern ist die Diagnose nur durch den mikroskopischen Nachweis von Mikrofilarien im Blut, das wegen der Periodizität der Ausschwemmung gegebenenfalls nachts entnommen werden muss. Mittels PCR ist zirkulierende DNA der Erreger zu erfassen. In okkulten Fällen ohne zirkulierende Mikrofilarien helfen spezifische IgE- und IgG-Antikörper weiter. Im Skrotum können Makrofilarien dopplersonographisch zu sehen sein.

Therapie. Diäthylcarbazin über mehrere Wochen (6 mg/kg/Tag) oder Ivermectin als Einmalgabe töten Mikrofilarien zuverlässig, Markrofilarien nur zögerlich. Therapiebeginn mit beiden Mitteln unter Kortikoidschutz, da fieberhafte allergische Reaktionen gegen freigesetzte Filarienantigene zu befürchten sind.

Tropische pulmonale Eosinophilie

Klinisches Syndrom durch eine okkulte Infektion mit W. bancrofti oder Burgia-Spezies, das auf einer allergischen entzündlichen Reaktion gegen Mikrofilarien in der Lunge basiert. Kommt hauptsächlich in Indien und Südostasien vor und betrifft meistens Menschen in der dritten Lebensdekade, bevorzugt Männer.

Klinik. Nächtliche Anfälle von Husten und Giemen, leichtes Fieber, Lymphknotenschwellungen und markante Bluteosinophilie. Im Röntgenbild miliare Herde im Mittel- und Unterfeld der Lungen. Restriktive Ventilationsstörung durch sekundäre Fibrose.

Therapie. Promptes Ansprechen auf Diäthylcarbamazin.

Onchocerciasis

Erreger. Onchocerca volvulus. Die Länge beträgt 2–50 cm und die Lebensdauer 15 Jahre. **Vorkommen:** Tropisches Afrika, südliches Arabien, Mittel- und Südamerika.

Überträger: Kriebelmücken (black flies). Weltweit 18 Millionen Infizierte und 267.000 Erblindete.

Pathogene Effekte: Die adulten Onchozerken leben in der Subkutis. Sie entwickeln sich dort in 7–24 Monaten aus den durch Mückenstich übertragenen infektiösen Larven. Meistens liegen sie zum Knäuel aufgewickelt in sichtbaren oder palpablen Binde-

gewebeknoten. Die Weibchen produzieren Mikrofilarien, die entlang den Lymphspalten in andere Hautpartien wandern. Beim Sitz der Knoten am Kopf oder in der oberen Körperregion können sie die Augen befallen. Mikrofilarien gelangen auch in die Blutbahn und von dort in den Urin und den Liquor. Entzündliche Abwehrreaktionen des Körpers richten sich sowohl gegen die adulten Parasiten als auch gegen die Mikrofilarien.

Klinik.

Onchozerkome: Die als Reaktion auf die adulten Parasiten gebildeten subkutanen Knoten haben einen Durchmesser von 0,5–6 cm. Sie sind oft über dem Kreuzbein, am Beckenkamm, an den Rippen und am Kopf lokalisiert, verursachen aber nur geringe Beschwerden.

Augenveränderungen: Als Reaktion auf die Mikrofilarien entstehen schneeflockenartige Hornhauttrübungen, die in eine zur Erblindung führende sklerosierende Keratitis übergehen. Auch andere Augenabschnitte können befallen werden (Iridozyklitis, Chorioretinitis, Optikusneuritis mit Sehnervenatrophie).

Lymphknotenbefall: Vergrößerung vor allem der inguinalen und femoralen Lymphknoten, die stark herabhängen können.

Systemische Manifestationen: Kachexie mit Schwund der Fett- und Muskelmasse bei schwer infizierten Personen.

Diagnostik. Nachweis der adulten Würmer in exstirpierten Haut- oder Lymphknoten oder der Mikrofilarien in Hautbiopsien. Bluteosinophilie kann vorhanden sein.

Therapie. Ivermectin (150 µg/kg als Einzeldosis) in halbjährlichen Abständen zur Ausschaltung der Mikrofilarien. Entfernung von Knoten im Kopfbereich. Gegen Makrofilarien ist das potenziell toxische Suramin wirksam.

Loiasis

Erreger. Loa loa, eine 3,3–7,0 cm lange Nematode (afrikanischer Augenwurm). Die Lebensdauer beträgt mehrere Jahre. Vorkommen: In tropischen Regenwaldgebieten West-, Zentral- und Ostafrikas mit etwa 13 Millionen Infizierten. Überträger: Fliegenarten aus der Gruppe der Bremsen.

Pathogene Effekte: Die adulten Parasiten bewegen sich in der Subkutis und zwischen dem Muskelfaszien. Sie induzieren ödematöse allergische Reaktionen und eine Bluteosinophilie. Die Entwicklung der übertragenen Larve zum reifen Wurm dauert 5–6 Monate. Sie endet mit der Produktion von Mikrofilarien, die nur tagsüber im Blut zirkulieren.

Klinik. Lokalreaktion an der Stelle des Insektenstiches in Form juckender Papeln und einer Anschwellung der Haut. Die unter der Haut umherwandernden adulten Filarien verursachen Juckreiz und Prickeln, beim Vordringen zwischen die Faszien Schmerzen und Parästhesien. Typisch sind umschriebene ödematöse Schwellungen von Handtellergröße »Calabarschwellungen«, benannt nach Calabar, einer Stadt in Nigeria. Sie treten im Gesicht, am Rumpf und an den Gliedmaßen auf und bilden sich nach einigen Stunden oder Tagen zurück. Beim Eindringen in die Konjunktiven kommt es zu starker Rötung und Schwellung der Augenlider, zu Tränenfluss und Photophobie.

Diagnostik. Basiert auf dem klinischen Bild, der starken Bluteosinophilie und dem mikroskopischen Nachweis von Mikrofilarien im Blut.

Therapie. Diäthylcarbamazin ist effektiv gegen Mikrofilarien und großenteils auch gegen die adulten Parasiten.

Mansonellainfektionen

Mansonella streptocerca

Kommen im tropischen West- und Zentralafrika vor. Adulte Filarien leben in der Subkutis von Schultergürtel und Oberarmen. Die Mikrofilarien (Länge 200 µm) halten sich in der Haut auf. **Zwischenwirte** und **Überträger** sind **Stechmücken** der Gattung Culicoides.

Klinik. Klinische Manifestationen sind juckende papulöse Hautausschläge, Pigmentveränderungen und inguinale Lymphknotenschwellungen. Die Mehrzahl der Infizierten bleibt symptomfrei.

Diagnostik. Durch Mikrofilariennachweis in Hautbiopsien.

Therapie. Diäthylcarbamazin ist gegen Mikro- und Makrofilarien wirksam.

Mansonella perstans

Kommen im tropischen West- und Zentralafrika und außerdem im Nordosten Südamerikas vor. **Übertragung** durch **Mücken** der Gattung Cilicoides. Die adulten Filarien (Länge 4,5–8 cm) besiedeln das Bindegewebe der Körperhöhlen. Die Mikrofilarien (Länge 190 µm) treten tagsüber und nachts im Blut auf.

Klinik. Transitorische Angioödeme an den Armen, im Gesicht oder an anderen Körperstellen, Fieber, Kopfschmerzen, Arthralgien, Schmerzen im rechten Oberbauch, selten Hepatitis und Perikarditis. Die meisten Infektionen verlaufen asymptomatisch.

Diagnostik. Durch Mikrofilariennachweis im Blut oder serösen Ergüssen.

Therapie. Mebendazol ist gut wirksam (2-mal tgl. 100 mg für 30 Tage.

Mansonella ozzardi

Kommen in Süd- und Mittelamerika sowie auf einigen Karibikinseln vor. **Überträger** sind **Mückenarten.** Die adulten Filarien (Länge 6,5–8,1 cm) besiedeln das peritoneale Bindegewebe und sondern ständig Mikrofilarien (Länge 173–240 µm) ab.

Klinik. Nur gelegentlich auftretende Symptome: Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen, Pruritus, Hepatomegalie, Bronchitis und Lymphknotenschwellungen.

Diagnostik. Durch Mikrofilariennachweis im peripheren Blut.

Therapie. Kein sicheres Mittel bekannt. In Einzelfällen war Ivermectin wirksam.

10.4.14 Dracunculiasis

Erreger. Dracunculus medinensis (Drachen- oder Medinawurm), ein Nematode der Gattung Spirudia. **Vorkommen:** Westafrika (Nigeria) und Sudan. Nach Eradikationsmaßnahmen weltweit nur noch 100.000 Infizierte. **Zwischenwirte** und **Überträger** sind **Flohkrebse**, die unreife Larven im Wasser aufnehmen und infektiöse Larven ausscheiden.

Übertragung: Die Infektion des Menschen erfolgt durch kontaminiertes Trinkwasser. Die verschluckten Larven wandern durch die Darmwand und reifen in der Bauchhöhle aus. Die Männchen sterben nach der Begattung. Die Weibchen wandern auf dem Blutweg in das subkutane Bindegewebe, zu 90% an Füßen und Beinen. Etwa 10 Monate nach der Infektion bilden sie eine Papel, die in ein Ulkus übergeht, aus dem im Wasser unreife Larven freigesetzt werden. Nach mehrmaliger Entleerung der Larvenbrut sterben die Weibchen ab.

Klinik. Erst mit Beginn der Blasenbildung Fieber und generalisierte allergische Erscheinungen (periorbitale Ödeme, Bronchospastik, Urtikaria). Lokale Rötung und Schwellung der Haut. Der Wurm kann nach außen durchbrechen und hervorgezogen werden.

Diagnostik. Typischer Lokalbefund. Nachweis von Larven am Ulkusgrund.

Therapie. Wurmextraktion durch schrittweises Aufwickeln auf ein Holzstäbchen (Länge der Weibchen 70–80 cm). Erfolgreiche Chemotherapie mit Metronidazol oder Mebendazol.

10.4.15 Trichinellose

Erreger. Trichinella spiralis und 4 weitere Trichinella Spezies. Sind Nematoden von 1,4–4 mm Länge, die sich in der Darmmukosa des Wirtes aufhalten. Die von den Weibchen gebildeten infektösen Larven (Länge 1 mm) werden hauptsächlich in der Skelettmuskulatur abgelagert und mit einer Kapsel umhüllt. Die Übertragung auf einen neuen Wirt erfolgt durch den Verzehr kontaminierten Fleisches. Um infektiös zu werden, benötigen die Larven keinen Zwischenwirt. Im Darm werden die Larven aus ihrer Kapsel freigesetzt und nach 4 Häutungen zu adulten Parasiten. Die Männchen sterben nach der Begattung, die Weibchen leben 4–6 Wochen und legen in der Darmwand schubweise ihre Larvenbrut ab. Die Larven gelangen auf dem Lymphweg in den Blutkreislauf und dringen bevorzugt in die Muskelzellen ein. Etwa 5–6 Wochen nach der Infektion liegen sie dort in einer zitronenförmigen Kapsel, die bald darauf verkalkt. Trichinen können außer dem Menschen alle Fleisch fressenden Säugetiere befallen. Sie führen zu Entzündungsprozessen in der Darmwand und ihre Larven zu allergischen Vaskulitidem und Myositiden.

Epidemiologie. In entwickelten Ländern ist die Erkrankung dank gesetzlich vorgeschriebener Trichinenschau sehr selten. Wichtigste Ansteckungsquelle für den Menschen sind Haus- und Wildschweine. Schweine erwerben die Infektion durch Fressen von trichinentragenden Ratten oder Fuchskadavern. In der freien Wildbahn sind auch Füchse, Dachse und Bären Trichinenträger. Die Übertragung erfolgt durch Verzehr rohen oder ungaren Fleisches, das mit Larven kontaminiert ist. Wiederholt sind an rohen Würsten, die von einem infizierten Schwein stammten, größere Menschengruppen erkrankt.

Klinik. Je nach der Zahl der aufgenommenen Trichinen werden symptomlose (<10 Larven/g Muskel) bis schwerste Erkrankungen (>50 Larven/g Muskel) beobachtet.

Inkubationszeit: 5–10 Tage.

Intestinale Phase: Nausea, Erbrechen, Diarrhöen, Leibschmerzen, leichtes Fieber.

Extraintestinale Phase: Myositis mit Muskelschmerzen und -steifheit, Atem- und Schluckbeschwerden, Fieber, Lid- und Gesichtsödem, Hautexanthem und Bluteosinophilie. **Komplikationen:** Myokarditis und Meningoenzephalitis. Letalität 0–5%.

Diagnostik. Suspekt sind Umgebungserkrankungen, das klinische Bild und die Bluteosinophilie. Erregernachweis in Muskelbiopsie, selten im Blut. Anstieg von CK und LDH im Blut. Spezifische Antikörper im Serum erst nach 3 Wochen.

Therapie. Mebendazol oder Albendazol in Kombination mit Prednisolon.

Prophylaxe. Erhitzen des Fleisches (Kochen, Braten) auf über 80 °C.

10.5 Pilzinfektionen

Pilzinfektionen
Primäre Systemmykosen
- Histoplasmose
- Kokzidioidomykose
- Blastomykose
- Parakokzidioidomykose

Opportunistische Systemmykosen
- Candida-Mykose (Soor)
- Aspergillose
- Kryptokokkose
- Mucor-Mykose

Pneumozystis-Infektionen
- Pneumocystis carinii-Pneumonie (PcP)
- Extrapulmonale Pneumozystosis

10.5.1 Primäre Systemmykosen

Diese Kategorie der Pilzinfektionen befällt auch immunkompetente Personen ohne eine Grundkrankheit. Die Erreger sind dimorphe Pilze, d.h. bei Raumtemperatur liegen sie als fadenförmige Hyphen, bei Körpertemperatur als einzellige Hefen vor. Ihr natürlicher Lebensraum ist der Erdboden. Angetroffen werden sie nur in wenigen außereuropäischen Endemiegebieten. Die Infektion des Menschen geschieht durch Inhalation sporenhaltigen Staubes und ist zuerst in der Lunge lokalisiert. Von den Lungenherden kann eine hämatogene Aussaat in verschiedene Organe erfolgen. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch findet nicht statt.

Histoplasmose

Erreger. Histoplasma capsulatum, ein in der Erde wachsender dimorpher Pilz. Im Gewebe vermehren sich die Hefeformen nur in den Makrophagen und bleiben dort lokalisiert. Sie werden in der Regel nach 2–3 Wochen durch eine zellvermittelte Immunreaktion abgetötet. Dabei treten an der Eintrittspforte entzündliche granulomatöse Infiltrate auf. Bei inadäquater Immunreaktion kann es zur hämatogenen Streuung in verschiedene Organe kommen.

Epidemiologie. Das Vorkommen der Histoplasmose beschränkt sich auf endemische Herde im mittleren Westen der USA und in Mittel- und Südamerika. Begünstigt ist das Wachstum des Erregers auf Böden, die mit Exkrementen von Hühnern, Staren und Tauben kontaminiert sind. Die meisten Infektionen verlaufen asymptomatisch und hinterlassen nur eine positive Kutanreaktion. In einigen Endemiegebieten ist die Kutanprobe bei annähernd 100% der jungen Erwachsenen positiv. In Indianapolis wurden in neuerer Zeit während eines Jahres 100.000 Personen infiziert. Dreihundert Patienten mussten hospitalisiert werden, 15 von ihnen starben.

Klinik. Betroffen sind in erster Linie immunsupprimierte Patienten, insbesondere AIDS-Kranke. Worin bei manifest Erkrankten ohne Vorbelastung das immunologische Defizit besteht, ist unbekannt. Die klinischen Manifestationen variieren mit der Infektionsdosis, der individuellen Abwehrlage und einer vorausgegangenen Sensibilisierung bzw. Immunisierung.

Inkubationszeit: 5–18 Tage.

Akute lokalisierte Histoplasmose: Verläuft wie eine Erkältungskrankheit mit leichtem Fieber, Unwohlsein, Kopfschmerz, Appetitmangel, substernalem Engegefühl und trockenem Husten über mehrere Tage. Manchmal treten allergische Hauterscheinungen (Erythema nodosum, Erythema multiforme) auf. Das Röntgenbild des Thorax ist meistens normal, kann aber einzelne fleckförmige alveoläre Infiltrate zeigen. Bei überschießender Abwehrreaktion kann sich ein solitärer Rundherd (Histoplasmom) entwickeln. Die überwiegende Mehrzahl der Fälle heilt ohne Therapie folgenlos ab.

Chronische pulmonale Histoplasmose: Schleichender Beginn über Wochen oder Monate mit zunehmendem produktiven Husten und Gewichtsverlust, manchmal auch mit Nachtschweiß. Das Röntgenbild der Lunge zeigt apikale Infiltrate mit Schrumpfungsneigung, bei Emphysematikern auch Pseudokavernen. Hiläre und mediastinale Lymphknoten werden unter starker Fibrosierung mitbefallen. Unbehandelt dehnt sich der Prozess auf die Unterlappen aus und führt nach Jahren zum Tode an dekompensiertem Cor pulmonale oder bakterieller Pneumonie.

Disseminierte Histoplasmose:
- **Akute Form:** Kommt bei Kindern und immunsupprimierten Patienten vor, am häufigsten bei AIDS.
  Symptome: Fieber, Hinfälligkeit, ausgedehnte interstitielle Pneumonie, Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie, Ikterus, Anämie, Leukopenie und Thrombopenie.
  Histopathologie: Nachweis einer massiven Makrophagenwucherung (Histozytose) mit Gewebenekrosen, aber ohne Granulome.
- **Subakute Form:** Folgt einer akuten lokalisierten Histoplasmose nach Monaten oder Jahren, wahrscheinlich durch endogene Reinfektion.
  Symptome: Persistierende orale Ulzera, chronische Laryngitis, Nebenniereninsuffizienz, granulomatöse Hepatitis, gastrointestinale Ulzera, Endokarditis, chronische Meningitis.

Diagnostik. Kultureller Erregernachweis im Blut, Knochenmark, Bronchialsekret oder in Schleimhautläsionen. Radioaktiver Test auf Erreger-Antigen im Blut oder Urin.

Therapie.
Chronische pulmonale Histoplasmose: Itraconazol 2×200 mg p.o. für 6 Monate.

Disseminierte Histoplasmose: Initial Amphotericin B intravenös (0,6 mg/kg tgl.). Nach eingetretener Besserung Übergang auf Itraconazol p.o.

Kokzidioidomykose

Erreger. Coccidioides immitis, ein dimorpher Pilz, dessen Myzelform im Erdboden infektiöse Arthrokonidien (Sporen) bildet. Nach der Inhalation gehen die Arthrokonidien in den Alveolem nicht in typische Hefeformen über, sondern in große sphärische Zellen (Sporangien), in denen sich zahlreiche Endosporen bilden. Aus ihnen entstehen nach der Zellruptur neue Sporangien. Diese induzieren eine granulomatöse zur Einschmelzung neigende Entzündung, an der vor allem Makrophagen beteiligt sind. Bei intakter zellulärer Immunreaktion kommt es meistens zur Abheilung, bei Immunschwäche aus verschiedenen Ursachen verläuft die Infektion progredient.

Epidemiologie. Endemisch verbreitet ist die Kokzidioidomykose in wüstenartigen Gebieten von Kalifornien, Arizona, Texas, Neumexiko und Utah. Insgesamt ereignen sich im Südwesten der USA jährlich etwa 100.000 Neuinfektionen. Von Mensch zu Mensch kommt keine Übertragung vor, doch besteht die Gefahr von Laborinfektionen mit Arthrokonidien.

10

Klinik.
Inkubationszeit: Etwa 1 Woche.

Primäre pulmonale Kokzidioidomykose: Nur in 40% der Fälle symptomatisch mit Fieber, Husten, Brustschmerzen und einem Lungeninfiltrat, das von einer Hilusdrüsenschwellung und Pleuritis begleitet sein kann. Als hyperergische Immunphänomene treten häufig Erytheme, Arthralgien, Arthritiden und Konjunktivitiden hinzu. In den meisten Fällen kommt es in wenigen Wochen zur Spontanheilung.

Progrediente Kokzidioidomykose: Bei 5% der Infizierten entwickelt sich nach einigen Wochen oder Monaten eine progrediente kavernöse Lungenaffektion mit produktivem Husten, Gewichtsverlust und zunehmender Zyanose und Dyspnoe. Betroffen sind vor allem Patienten mit HIV-Infektion und anderen Ursachen einer Immunsuppression. In 1% der Fälle kommt es durch hämatogene Aussaat zur extrapulmonalen fokalen Infektionen in verschiedenen Organen: Haut, Subkutis, Knochen, Gelenke, Gehirn und Meningen.

Diagnostik.
Direkter Erregernachweis: Mikroskopisch im Sputum, Eiter, in Exsudaten, Gewebeproben oder Hautgeschabsel. Hier finden sich die typischen mit Endosporen gefüllten sphäroiden Zellen.

Kultureller Nachweis: Auf den Nährböden wächst der Pilz bei 25–30 °C in der Hyphenform. Da sich aus dem Myzel hochinfektiöse Arthrosporen ablösen können, ist im Labor große Vorsicht geboten.

Serologie: Der Nachweis komplementfixierender Antikörper vom Typ IgG ist schon bei einem Titer von 1:4 beweisend für eine frische oder kürzliche Infektion. Im Liquor beweist er das Vorliegen einer ZNS-Beteiligung. Titer >1:32 sind auf Disseminierung der Infektion verdächtig.

Therapie. Unbehandelte disseminierte Fälle verlaufen meistens letal, vor allem wenn die Meningen befallen sind. Eine Behandlung der primären Kokzidioidomykose bei Patienten mit normaler Abwehrlage ist unnötig. Leichte bis mittelschwere Infektionen werden mit Itraconazol oder Fluconazol behandelt, schwere Verlaufsformen mit Amphotericin B intravenös. Die Wirksamkeit ist aber nicht sehr befriedigend.

Blastomykose

Erreger. Blastomyces dermatitidis, ein dimorpher Pilz, der in der Erde in Hyphenform, im Körper hefenförmig wächst. Im Gewebe induziert der Pilz eine granulomatöse Entzündung, an der Neutrophile, Makrophagen und Riesenzellen beteiligt sind. Primär wird die Lunge befallen. Im Verlauf kann es zur hämatogenen Dissemination kommen.

Epidemiologie. Die auch als nordamerikanische Blastomykose bezeichnete Krankheit kommt endemisch in den Einzugsgebieten des Mississippi- und Ohio-Flusses, im Süden Kanadas, vereinzelt auch in Südafrika, Mexiko, Mittel- und Südamerika vor. Männer erkranken zehnmal häufiger als Frauen. Eine berufliche Disposition besteht nicht.

Klinik.
Inkubationszeit: 2–4 Wochen.

Pulmonale Infektion: Bei den meisten exponierten Personen verläuft sie ohne Krankheitserscheinungen und wird selten bemerkt. Klinisch manifeste Infektionen beginnen akut mit Fieber, Husten, eitrigem Auswurf, Myalgien und Arthralgien. In der Lunge treten lobäre oder knotige Infiltrationen auf, oft mit Pleurabeteiligung. Die Erkrankung kann in wenigen Wochen abheilen oder einen chronischen progredienten Verlauf mit letalem Ausgang nehmen.

Disseminierte Infektion: Die extrapulmonalen Manifestationen treten Wochen, Monate oder Jahre nach der primären pulmonalen Infektion auf, die zu diesem Zeitpunkt bereits abgeheilt sein kann. Es dominieren multiple Hautläsionen. Sie beginnen als subkutane Papeln oder Knötchen, die schließlich ulzerieren und sich zu erhabenen, verkrusteten Wucherungen aus Granulationsgewebe entwickeln. Im Zentrum der Läsionen kommt es zur nar-

bigen Abheilung mit atrophischen und fibrotischen Veränderungen. Andere oft betroffene Organe sind Knochen, Prostata, Niere, Leber, Milz und Gehirn.

Diagnostik.
Klinisch: Suspekt ist das Krankheitsbild und ein vorausgegangener Aufenthalt im Endemiegebiet.

Erregernachweis: Mikroskopisch oder kulturell im Sputum, Urin und Eiter aus Hautläsionen.

Serologie: Antikörper können mit einem Enzym-Immunassay nachgewiesen werden. Ein negativer Test erlaubt den Ausschluss einer Blastomykose.

Therapie. Die unbehandelte Blastomykose ist langsam progredient und endet gewöhnlich letal. Leichte und mittelschwere Fälle werden mit Itraconazol behandelt, schwere Verlaufsformen, zu denen immunsupprimierte Patienten disponiert sind, mit Amphotericin B intravenös.

Parakokzidioidomykose

Erreger. Paracoccidioides brasiliensis, ein dimorpher Pilz, der im Gewebe dickwandige, mehrere Sprossungen zeigende Hefezellen bildet. Der Mensch infiziert sich durch Inhalation der Sporen. In der Lunge verursachen die ausreifenden Hefezellen einen granulomatösen Entzündungsherd, von dem hämatogene Streuungen ausgehen können.

Epidemiologie. Infektionsherde gibt es nur in Mittel- und Südamerika. Relativ häufig sind Kaffeepflanzer in Kolumbien, Venezuela und Brasilien betroffen.

Klinik. Über 90% der Infektionen bleiben stumm. In den symptomatischen Fällen tritt der pulmonale Primäraffekt hinter den Streuherden zurück. Im Vordergrund stehen Ulzerationen an der Haut-Schleimhaut-Grenze von Nase und Mund mit starker regionaler Lymphknotenschwellung. Ferner kommt es zur Vergrößerung der zervikalen und axillären Lymphknoten, auch zu Leber und Milzschwellung und zur Affektion der Nebennieren.

Diagnostik. Mikroskopischer und kultureller Erregernachweis im Sputum, Urin oder Geschabsel von Ulzerationen.

Therapie. Die Erkrankung ist chronisch progredient aber selten tödlich. Mittel der Wahl ist Itraconazol. In schweren Fällen gibt man Amphotericin B intravenös.

10.5.2 Opportunistische Systemmykosen

Die Bezeichnung opportunistisch bedeutet, dass diese Mykosen nur Patienten mit herabgesetzter Resistenz oder zellulärer Immunschwäche befallen. Sie manifestieren sich an Haut und Schleimhäuten, aber auch an inneren Organen. Als Erreger kommen sowohl Hefen als auch hyphenbildende filamentöse Pilze (Schimmelpilze) vor. Vom primären Infektionsherd aus können die Erreger hämatogen oder lymphogen disseminieren und auf innere Organe übergreifen.

Candida-Mykose (Soor)

Erreger. In 90% der Fälle Candida albicans, in den übrigen C. parapsilosis, C. tropicalis, C. guilliermondii, C. krusei und einige seltene Candida-Arten. Es handelt sich um grampositive ovale Hefen, die sich oft zu Pseudohyphen kettenförmig aneinander hängen. Gelegentlich findet man septierte Myzelien. Candida kommt als Kommensale auf der Schleimhaut des gesunden Menschen (Mund, Magendarmtrakt, Vagina) vor. Candida-Infektionen sind demnach endogener Natur.

Disponierende Faktoren: Der Übergang von der kommensalen in eine parasitäre Rolle von Candida wird unter nachstehenden Bedingungen begünstigt:
- **Therapie mit Breitbandantibiotika:** Verstärkt bei längerer Dauer durch Zerstörung der normalen Bakterienflora die Kolonisation von Candida im Mund, Gastrointestinaltrakt und in der Vagina.
- **Therapie mit Glukokortikoiden und Zytostatica, HIV-Infektion:** Schwächung der zellvermittelten Immunreaktionen, auch bei Frühgeburten.
- **Schwangerschaft:** Befall der Vagina im dritten Trimester.
- **Diabetes mellitus:** Begünstigt die Kolonisation von Candida.
- **Feuchte Hautstellen:** Oberflächliche Candidiasis unter herabhängenden Brüsten und in den Schenkelfalten.
- **Hospitalismus:** Candida-Invasion in tiefe Gewebeschichten über Wunden, Ulzera und bei chirurgischen Eingriffen und Marasmus. Candidämie über Verweilkatheter und Wunden.

Klinik.
Lokale Candidiasis: Auf Schleimhäuten weiße, nicht schmerzhafte adhärente Belege:
- orale Candidiasis (Mundsoor)
- intestinale Candidiasis (Befall der Speiseröhre, seltener des Magens und Darmtraktes)
- Candida-Bronchitis und Candida-Pneumonie
- Candida-Kolpitis
- Candida-Balanitis
- Candida-Zystitis.

An der Haut Windeldermatitis, Intertrigo (unter Brüsten, in Schenkelfalten) und Paronychie.

Systemische Candidiasis: Septisches Krankheitsbild mit hohem Fieber und Erregerabsiedlungen und Abszessen in diversen Organen: Lungen, Nieren, Herzklappen, Augen (Endophthalmitis), Meningen, Gehirn.

Diagnostik. Direkter mikroskopischer und kultureller Erregernachweis im Abstrichmaterial, bei systemischen Mykosen mittels Blutkultur.

Therapie. Topische Behandlung mit Butoconazol, Nystatin, Clotrimazol Ciclopirox, Ketoconazol, Miconazol. Systemische Behandlung mit Itraconacol, Fluconazol, Caspofungin i.v. oder Amphotericin B i.v.

Aspergillose

Erreger. In über 90% der Fälle Aspergillus fumigatus, außerdem A. niger, A. flavus oder A. nidulans. Aspergillen sind exogene Erreger, die in der Natur ubiquitär vorkommen, gehäuft auf faulenden Pflanzen. Sie wachsen in der Umwelt und im Gewebe als Myzel aus Sporen bildenden Hyphen. Aspergillensporen werden von Menschen häufig inhaliert, verursachen aber nur selten Krankheitserscheinungen. Zwei pathogene Mechanismen sind zu unterscheiden. Zum einen kann es bei Atopikern zur allergischen Reaktion und Entzündung gegen Antigene aus Sporen oder Hyphen kommen (allergische bronchopulmonale Aspergillose). Zum anderen kann bei gestörter Immunabwehr eine lokale oder invasive Aspergillusinfektion erfolgen. Der Erregernachweis gelingt mikroskopisch und kulturell, auch histologisch in Gewebsmaterial. Im Serum erscheinen spezifische IgG-Antikörper.

10

Allergische bronchopulmonale Aspergillose

Bei 1–2% der Asthmatiker keimen aus ungeklärten Gründen Sporen von A. fumigatus im Bronchialschleim zu Hyphen aus. Sie induzieren eine IgE-vermittelte allergische Reaktion vom Soforttyp und die Bildung präzipitierende Antikörper vom Typ IgG gegen Aspergillus-Antigene.

Klinik. Allergische Bronchitis, die unter Zunahme der asthmatischen Symptomatik in rezidivierenden Schüben verläuft, zu proximaler Bronchiektasie und schließlich zur Lungenfibrose mit respiratorischer Insuffizienz und dekompensiertem Cor pulmonale führt.

Diagnostik. Sputum mit Batzen aus Hyphen von A. fumigatus, im Serum hohes IgE und spezifisches IgG gegen A. fumigatus, Eosinophilie, Lungeninfiltrate, Bronchiektasen.

Therapie. Prednison beseitigt alle Erscheinungen des akuten Schubes und späterer Rezidive, die sich in einem IgE-Anstieg ankündigen. Durch Beseitigung der Verschleimung wird den Aspergillen der Nährboden entzogen. Konsequent eingesetzt, können Glukokortikoide die irreversiblen Spätstadien verhindern.

Lokalisierte pulmonale Infektionen

Diese können in 2 Formen in Erscheinung treten:

- **Endobronchiale Kolonisation** von A. fumigatus bei vorbestehender chronischer Lungenerkrankung (Tuberkulose, Sarkoidose, Bronchiektasie, Histoplasmose). Führt zu chronischem produktiven Husten, oft mit Hämoptysen.
- **Bildung von Aspergillomen:** das sind Bälle aus Pilzhyphen in vorgebildeten Höhlen (Kavernen, Zysten). Eine Gewebeinvasion erfolgt nicht, doch kommen Hämoptysen vor.

Therapie. Amphotericin B i.v., Voriconazol oder Itraconazol. Karvernen mit Aspergillom sind nach Möglichkeit zu resezieren.

Invasive pulmonale Aspergillose

Kommt nur bei angeborenen und erworbenen Defekten des Immunsystems vor. Besonders gefährdet sind Patienten mit extremer Neutropenie und defizitärer Makrophagenfunktion. Die Pilzhyphen dringen in die Blutgefäße ein, verursachen Thrombosen, Nekrosen und hämorrhagische Infarkte.

Klinik. Akute, schnell fortschreitende dichte Lungeninfiltrate, die zur Einschmelzung neigen. Nicht selten erfolgt eine hämatogene Streuung in andere Organe.

Therapie. Nur bei Frühbehandlung mit Amphotericin B und Verbesserung der Abwehrlage bestehen Heilungschancen.

Extrapulmonale Aspergillose

Bei immunsupprimierten Patienten können auch Haut, Nasen- und Mundschleimhaut Eintrittspforte einer invasiven nekrotisierenden Aspergillose sein. Bei immunkompetenten Patienten mit chronischer obstruktiver Sinusitis kommt sekundärer Aspergillenbefall mit Hyphenbällen oder chronischer granulomatöser Schleimhautentzündung vor, die auf die Orbita übergreifen kann. Aspergillen treten auch als Erreger einer posttraumatischen Keratitis, einer Klappenendokarditis (nach Einschleppung über Katheter) und einer Otitis externa auf.

Kryptokokkose

Erreger. Cryptococcus neoformans, ein weltweit vorkommender, in der Erde und auf Vogelmist wachsender Hefepilz. Eintrittspforte für den Menschen ist der Respirationstrakt. Klinisch apparente Infektionen kommen hauptsächlich bei immunsupprimierten Patienten vor.

Klinik. Akut oder subakut auftretendes Fieber mit Husten, Auswurf und pneumonischen Infiltraten. Letztere kommen auch in asymptomatischen Fällen vor. Bei immunkompetenten Patienten heilt die Pneumonie gewöhnlich ohne Therapie ab, bei immunsupprimierten verläuft sie progredient und führt oft zur Dissemination. Häufigste extrapulmonale Komplikation ist eine Meningitis. Die Aussaat kann sich auch auf Haut, lange Röhrenknochen, Gelenke, Leber, Milz, Nieren und Prostata erstrecken.

Diagnostik. Zu sichern durch den kulturellen Erregernachweis im Sputum, Liquor oder Urin, in disseminierten Fällen in der

Blutkultur. Mit einem Latextest ist Kapselantigen im Liquor oder Blut zu erfassen.

Therapie. Amphotericin B kombiniert mit Flucytosin, später mit Fluconazol.

Mucor-Mykosen

Erreger. Hauptsächlich Vertreter der Gattungen Mucor, Absidia und Rhizopus aus der Pilzfamilie Mucorales (Köpfchenschimmel). Sie kommen ubiquitär vor, besonders auf verwesenden Pflanzen. Ihr Wachstum erfolgt in breiten, wenig segmentierten Hyphen. Befallen werden nur Patienten mit Neutropenie, Immundefekten oder Stoffwechselkrankheiten vor allem azidotischem Diabetes mellitus. Sie zeigen Affinität zu Gefäßen, vermehren sich darin und induzieren Thrombosen mit anschließender Infarktbildung.

Klinik. Nach Lokalisation sind folgende Manifestationen zu unterscheiden:
- **Rhinozerebrale Mucor-Mykose:** Beginn mit Fieber und schmerzhaften ulzerösen Läsionen an der Nasenschleimhaut oder dem Gaumen, die unter Nekrotisierung des Gewebes auf Nebenhöhlen und Orbita übergreifen, schließlich auch auf den Sinus cavernosus und das Frontalhirn. Letalität trotz Therapie über 50%.
- **Pulmonale Mucor-Mykose:** Pneumonie mit umschriebenen, zur Einschmelzung neigenden Infiltraten, denen septische Infarkte zugrunde liegen. Prognose ungünstig.
- **Gastrointestinale Mucor-Mukose:** Sehr selten vorkommend mit lokalen Ulzera und Infarkten, von denen eine Disseminierung ausgeht. Prognose ungünstig.
- **Kutane Mucor-Mykose:** Eintrittspforte ist die Haut bei Verletzungen und Verbrennungen. Unter Okklusivverbänden entstehen Nekrosen.

Diagnostik. Erregernachweis mikroskopisch im Gewebematerial. Der kulturelle Nachweis in Abstrichen gelingt oft nicht. Blutkulturen sind niemals positiv.

Therapie. Behandlung des Grundleidens, chirurgisches Debridement, Amphotericin B.

10.5.3 Pneumozystis-Infektion

Erreger. Pneumocystis carinii, ein früher den Protozoen zugeordneter Mikroorganismus, der neuerdings als Pilz aufgefasst wird. Maßgebend dafür ist seine große Ähnlichkeit in der Ultrastruktur, der Enzymausstattung, der ribosomalen RNA und der mikrosomalen DNA mit der von Pilzen. An Protozoen erinnern das Aussehen von P. carinii und sein Ansprechen auf Medikamente, die gegen Protozoen wirksam sind. Der natürliche Standort des Erregers ist die Lunge, wo er nur bei herabgesetzter zellulärer Immunabwehr Krankheitserscheinungen hervorruft. **Übertragung:** Sie erfolgt durch Inhalation von Zysten, aus denen in den Alveolen 8 amöboide Trophozoiten freigesetzt werden. Die Trophozoiten vermehren sich ungeschlechtlich. Einige fusionieren geschlechtlich zur Zygote, die sich mit einer Zystenwand umgibt und 8 intrazystische Körperchen produziert, aus denen Trophozoiten hervorgehen. Diese heften sich an die Alveolarzellen vom Typ I und vermehren sich extrazellär. Im Krankheitsfall füllen sie den Alveolarraum mit einem schaumigen stark vakuolisierten Material aus, in dem sich Zysten und Trophozoiten nachweisen lasen.

Epidemiologie. Nach serologischen Untersuchungen haben in den USA und einigen europäischen Ländern rund 2/3 der gesunden Kinder eine subklinische Infektion mit P. carinii durchgemacht. Die Erreger scheinen nach der Infektabwehr als Saprophyten in der Lunge zu verbleiben. Hauptmanifestation ist die an Defekte der zellvermittelten Immunität gebundene Pneumocystis-carinii-Pneumonie. Sie tritt bei AIDS, Morbus Hodgkin, akuter Lymphozytenleukämie, Knochenmarktransplantation, hochdosierter Therapie mit Glukokortikoiden und hochgradigem Eiweißmangel auf. Dabei dürfte es sich fast immer um eine endogene Reinfektion handeln.

Pneumocystis-carinii-Pneumonie (PcP)

Beginnt bei AIDS-Patienten schleichender als bei den anderen immunsupprimierten Patienten.

Klinik. Die Symptome treten in folgender Häufigkeit auf: Fieber (79–100%), Husten (59–91%), Dyspnoe (29–95%), Sputum (23–30%), Brustschmerzen (14–23%). Der Auskultationsbefund ist meistens unauffällig. Manchmal finden sich die Zeichen eines Pneumothorax.

Diagnostik.
Röntgenbefunde: Diffuse alveoläre oder interstitielle Lungeninfiltrate. Die Infiltrate können auch fleckförmig sein. Nach PcP-Prophylaxe mit aerolisiertem Pentamidin sind häufig die Oberlappen befallen, nicht selten mit dünnwandigen Zysten und Pneumothorax.

Blutgase: Arterieller PO_2 erniedrigt, alveolar-arterielle O_2-Druckdifferenz als Ausdruck einer Diffusionsstörung erhöht, pCO_2 durch kompensatorische Hyperventilation erniedrigt, Alkalose.

Laborbefunde: CD4-Lymphozyten $<200/mm^3$, Serum-Laktatdehydrogenase immer deutlich erhöht.

Extrapulmonale Pneumozystosis

Von der befallenen Lunge kann eine hämatogene Disseminiation in zahlreiche andere Organe erfolgen, die oft erst autoptisch festzustellen ist. Die häufigsten extrapulmonalen Lokalisationen sind **Lymphknoten, Milz, Leber** und **Knochenmark.**

Diagnostik. Direkter Erregernachweis nach Anfärbung oder mit monoklonalen Antikörpern. **Materialgewinnung:** Induziertes Sputum (nach Inhalation 3%iger Kochsalzlösung), Bronchoskopie mit Bronchiallavage oder transbronchialer Lungenbiopsie.

Therapie der Pneumozystis-Infektionen

Standardprogramm:
- TMP/SMZ 15/75 mg/kg/Tag p.o. oder i.v. verteilt auf 3 Dosen für 2–3 Wochen in 3 Dosen oder
- Pentamidin 4 mg/kg einmal täglich in einstündiger Infusion für 21 Tage.

Alternativen:
- Trimethoprim 15 mg/kg/Tag in 3 Dosen p.o. plus Dapson 1×100 mg/Tag p.o. für 2–3 Wochen oder
- Trimetraxat 45 mg/m^2 pro Tag intravenöse für 21 Tage, kombiniert mit 4-mal tgl. 20 mg/m^2 Leukoverin

Kombination mit Glukokortikoiden: Bei Beginn der Chemotherapie zusätzlich 2×40 mg Prednison für 5 Tage, danach bis zum Ende der Therapie tgl. 20 mg Prednison.

Prophylaxe

10

HIV-Infizierte erhalten bei Absinken der CD4-Zellen auf 200/mm^3 tgl. 1-mal TMP/SMZ 80/400 mg p.o. und alle Patienten mit PcP zur Sekundärprophylaxe die gleiche Dosis.

10.6 Prionenkrankheiten

Prionenkrankheiten

Creutzfeld-Jakob-Krankheit (CJD)

Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom

Fatale familiäre Insomnie

Prionenkrankheiten bei Tieren
- Scrapie
- Bovine spongiöse Enzephalopathie (BSE, Rinderwahn)

10.6.1 Allgemeines

Chemische und biologische Charakterisierung der Prionen

Prionen sind infektiöse körpereigene Proteine ohne Assoziation mit genetischem Material (RNA, DNA). Insofern nehmen sie unter den Krankheitserregern eine mysteriös anmutende Sonderstellung ein. Sie entstehen durch **Umfaltung** des in Nervenzellen vorkommenden normalen **Prionproteins PrP,** mit dem sie in ihrer chemischen Zusammensetzung, insbesondere der Aminosäurensequenz, identisch sind. Das **pathogene** Proteinase-resistente **Prionprotein PrP^{res}** hat aber mehr Abschnitte mit Faltblatt- und weniger mit α-Helixstruktur als PrP. Außerdem ist es im Gegensatz zum PrP gegen Alkali, Säuren, UV-Strahlen und mehrstündiges Kochen resistent. Proteasen verkleinern das Molekül von 33–35 kd auf 27–30 kd, zerstören aber nicht seine Infektiosität. Diese geht erst beim Erhitzen auf 130 °C verloren. Kommt ein PrP^{res}-Molekül mit einer Nervenzelle in Kontakt, wandelt es das überwiegend in der Zellmembran lokalisierte normale PrP in PrP^{res} um. Die Transformation, an der noch ein Protein X beteiligt zu sein scheint, setzt einen sehr engen Kontakt zwischen den Molekülen beider Isotypen voraus, der nur bei weitgehender Übereinstimmung der Peptidketten möglich ist. Nach der ersten Transformation trennen sich beide Moleküle, so dass nun zwei Moleküle PrP^{res} vorhanden sind, die den Umwandlungsprozess fortsetzen bis alles PrP in PrP^{res} übergeführt ist und die Zelle abstirbt. Das dabei freigesetzte PrP^{res} befällt weitere Zellen, und so schreitet der Zerstörungsprozess im Hirngewebe fort. Das pathogene Prion kann wie jedes infektiöse Agens von außen kommen, aber auch in der Nervenzelle entstehen. Wie das geschieht, ist ungeklärt. Begünstigt wird die spontane Transformation, wenn die Polypeptidkette des PrP durch Punktmutationen an bestimmten Stellen verändert ist. Solche Abweichungen liegen bei den Patienten mit familiären Prionenkrankheiten vor. In den sporadischen Fällen sind am Genpaar für PrP keine Mutationen nachzuweisen. Allerdings besteht hinsichtlich des Codons 129, der einem genetischen Polymorphismus unterliegt, bei annähernd 95% Homozygotie, während Gesunde hier nur eine Homozygotie-Quote von 49% aufweisen. Aus dieser Homozygotie resultiert eine weitgehende strukturelle Übereinstimmung der PrP-Moleküle, die den Kontakt unter ihnen und damit die spontane Umfaltung zu Prionen erleichtern dürfte. Möglich ist auch, dass den sporadischen Fällen eine Spontanmutation des PrP-Gens in einer Ganglienzelle zugrunde liegt mit anschließender Bildung von PrP^{res}. Das mutante PrP^{res} könnte dann im Gehirn das PrP vom Wildtyp katalytisch in PrP^{res} umfalten. Der infektiöse Charakter der Prionen wird dadurch belegt, das man sie von erkrankten auf gesunde Individuen übertragen kann. Die Übertragung gelingt mit einigen Ausnahmen nur zwischen Individuen der gleichen Spezies, weil das Prion mit dem umzuwandelnden PrP des Empfängers eng strukturverwandt sein muss. Im Experiment inokuliert man dazu das Gehirn des Gesunden mit Material aus einem von Prionen befallenen Gehirn. Mit einer hohen Infektionsdosis ist die Übertragung der Prionen auch über den Gastrointestinaltrakt möglich.

Pathogene Effekte

Der Prionenbefall des Gehirns führt zum Untergang der Ganglienzellen mit reaktiver Vermehrung der Gliazellen und zur Durchsetzung der grauen Substanz mit Vakuolen, nicht selten auch mit fibrillären Plaques aus Prionprotein. Bemerkenswert ist das Fehlen jeglicher entzündlicher Infiltrate. Wegen der schwammartigen Degeneration des Gehirns werden die **Prionenkrankheiten** neuropathologisch unter dem Begriff der **übertragbaren spongiformen Enzephalopathie** zusammengefasst. Die klini-

schen Symptome korrelieren mit der Lokalisation der spongiformen Läsionen.

10.6.2 Klinische Syndrome

Creutzfeld-Jakob-Krankheit (CJD)

Vorkommen. Die Verbreitung beträgt weltweit 0,5–1,5 Fällen pro Jahr auf 1 Million Einwohner. Davon entfallen 10–15% auf die familiäre und 85–90% auf die sporadische Form. Iatrogene Infektionen sind früher vorgekommen, jetzt aber weitgehend auszuschließen. Ansteckungen mit Prionen der bovinen spongiformen Enzephalopathie wurden vermutet, bisher aber nicht eindeutig belegt. Die meisten Patienten sind zwischen 50 und 70 Jahre alt. Die 1920 von Creutzfeld publizierte Patientin war eine 23-jährige Hausangestellte in Breslau.

Übertragung: Die familiären, autosomal-dominant erblichen Fälle haben eine genetische Grundlage. Bei den sporadischen Formen besteht durch die Homozygotie am Codon 129 zumindest eine genetische Disposition. Warum die Krankheit meistens erst in späteren Lebensjahren ausbricht, ist ungeklärt. Exogene Einflüsse ließen sich bisher nicht eruieren. Iatrogene Übertragungen erfolgten bei Hornhauttransplantation, stereotaktischer Chirurgie wegen Epilepsie, nach Implantation von Leichen-Dura, ferner durch Injektionen von Gonadotropinen und Wachstumshormon aus Leichenhypophysen. Übertragungen durch Transfusionen von Blut oder Blutprodukten wurden nicht beobachtet. Der Nachweis des infektiösen Charakters der Creutzfeld-Jakob-Krankheit gelang erstmals 1968 durch Übertragung von Gehirnmaterial eines verstorbenen Patienten auf das Gehirn von Primaten. Bei anderen Tieren geht die Infektion nicht an, wohl aber bei transgenen Mäusen, die menschliches PrP exprimieren. Im Rückblick ist die Übertragung der endemischen Kuru-Krankheit bei Eingeborenen im Hochland von Neuguinea, die weitgehend der Creutzfeld-Jakob-Krankheit entspricht, durch den kannibalischen Verzehr des Gehirns der Verstorbenen, also auf peroralem Weg zustande gekommen.

Klinik.
Inkubationszeit: Bei der iatrogen und experimentell übertragenen CJD variiert sie mit dem Applikationsort und der Größe der Infektionsdosis. Sie betrug bei Epileptikern nach stereotaktischen Operationen mit kontaminierten Elektroden 16–18 Monate, nach Implantationen von infektöser Dura mater von Kadavern 16 Monate bis 17 Jahre und nach Behandlung mit Wachstumshormon oder Gonadotropinen aus Leichenhypophysen durchschnittlich 8–18 Jahre. Die Inkubationszeit der Kuru-Krankheit nach rituellem Kannibalismus von erkranktem Gehirn schwankte zwischen 4 und 40 Jahren.

Symptome: Entsprechend dem diffusen Befall des Gehirns ist das klinische Bild durch eine rasch fortschreitende Demenz mit vielfältigen, an Intensität zunehmenden neurologischen Störungen gekennzeichnet. Zu nennen sind vor allem pyramidale, extrapyramidale und zerebelläre Dysfunktionen. Die Initialsymptome variieren mit der Lokalisation der initialen Läsionen. Bei einem Drittel der Patienten sind es allgemeine Schwäche, Schlafstörungen und Appetitverlust. Beim zweiten Drittel beginnt die Krankheit mit Gedächtnisverlust, Verwirrtheit und Verhaltensstörungen. Beim letzten Drittel stehen zuerst fokale neurologische Ausfallserscheinungen im Vordergrund: Ataxie, Aphasie, Sehstörungen, Hemiparese oder Muskelatrophie. Im Verlauf werden die kognitiven Störungen von Woche zu Woche gravierender. Meistens kommt es nach taktilen oder akustischen Reizen zu myoklonischen Krämpfen. Im Endstadium sind die Patienten akinetisch und stuporös. Sie sterben gewöhnlich an interkurrenten Infektionen, häufig an Pneumonien.

Diagnostik. Wegweisend sind das klinische Bild und der Krankheitsverlauf. Als körpereigenes Substrat sind Prionen nicht antigen. Sie induzieren daher weder eine entzündliche noch eine immunologische Abwehrreaktion mit Antikörpern.

Laboruntersuchungen: Alle üblichen Laboruntersuchungen fallen normal aus. Ein wichtiges, wenn auch nicht absolut spezifisches diagnostisches Kriterium ist der Nachweis des Hirnproteins 14-3-3 im Liquor, das im normalen Gehirn vorkommt, aber nur bei wenigen anderen neurologischen Erkrankungen im Liquor erscheint.

EEG: Sehr suspekt sind auch periodische Komplexe aus steilen Aktionspotenzialen im EEG.

Zu sichern ist die Diagnose ausschließlich durch den Nachweis der typischen neuropathologischen Veränderungen, der zu Lebzeiten nur durch eine **Hirnbiopsie** zu erbringen ist. In den spongiösen Läsionen lässt sich PrP^{res} immunhistologisch nachweisen, nachdem zuvor das normale PrP mit der Protease K entfernt wurde. Bei der **Genomanalyse** weisen Patienten mit familiärer CJD an dem auf Chromosom 20 lokalisierten Gen für das Prionprotein (PRNP) unterschiedliche, gewöhnlich heterozygote Punktmutationen (Codone 178, 183, 200, 210, 232) oder einige Insertionsmutationen auf. Am häufigsten ist der Codon 200 mutiert. Bei den sporadischen und iatrogenen Fällen besteht meistens Homozygotie des Codon 129, der einem genetischen Polymorphismus unterliegt (▶ oben). Nur ganz vereinzelt wurden bei anscheinend sporadischer CJD auch Punktmutationen (Codon 180, 210, 235) festgestellt.

Therapie und Verlauf. Die CJD führt in jedem Fall zum Tode. Eine therapeutische Beeinflussung ist trotz vieler Versuche mit den verschiedensten Mitteln nicht gelungen. Man muss sich auf palliative Maßnahmen beschränken. Nach dem Auftreten der ersten Symptome überleben die meisten Patienten weniger als 1 Jahr.

Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom

Es handelt sich um eine sehr seltene autosomal-dominant erbliche Prionenkrankheit mit einer Mutation am PrP-Gen (Codon 102 u.a.). Neuropathologisch findet man das Gehirn von fi-

brillären Plaques aus PrP^{res} durchsetzt, besonders Kleinhirn und Neocortex. Klinisch steht eine schwere zerebelläre Ataxie im Vordergrund, oft in Kombination mit einer spastische Paraparese. Im Endstadium kommt es zur Demenz. Der Verlauf zieht sich über 5–11 Jahre hin. Das durchschnittliche Lebensalter beim Eintritt des Todes beträgt 45 Jahre.

Fatale familiäre Insomnie

Charakterisiert ist diese sehr seltene autosomal-dominant erbliche Prionenkrankheit durch eine progrediente therapierefraktäre Schlaflosigkeit, Dysautonomie gefolgt von Ataxie und Demenz, die nach 7–15 Monaten zum Tode führt. Bisher wurden 11 Familien, neuerdings auch ein sporadischer Fall identifiziert. Das Erkrankungsalter liegt gewöhnlich im 5. Lebensjahrzehnt. Im Positronen-Emissions-Tomogramm mit [^{18}F]-Fluordesoxyglukose zeigt der Thalamus einen nahezu vollständigen Signalausfall, gleichbedeutend mit metabolischer Inaktivität. Entsprechend sind die neuropathologischen Veränderungen hauptsächlich in den Thalamuskernen und Oliven lokalisiert. Sie bestehen in ausgeprägtem Neuronenverlust, Proliferation der Mikroglia und astrozytärer Gliose. Immunhistochemisch ist in diesen Regionen PrP^{res} nachzuweisen. Am PrP-Gen ist der Codon 178 mutiert (Substitution von Asparagin für Asparaginsäure) und vom polymorphen Codon 129 wird Methionin kodiert. Die Kombination dieser Mutation am Codon 178 mit einem Codon 129, das für Valin kodiert, führt zum Krankheitsbild der familiären CJD.

10

Prionenkrankheiten bei Tieren

Scrapie

Eine vor 250 Jahren entdeckte übertragbare Krankheit der Schafe mit tödlichem Ausgang. Die Symptome sind Juckreiz, der durch Reiben an Bäumen (Scrapie = Kratzen) gelindert wird, Erregbarkeit, Gangstörungen und schließlich Lähmungen. Neuropathologisch entwickelt sich eine der CJD analoge spongiöse Enzephalopathie mit reichlichen Ablagerungen von fibrösen Plaques aus Prionprotein. Werden Lämmer in eine befallene Herde gebracht, enthalten lymphatisches und Darmgewebe nach einem Jahr infektiöses Material. Erst nach 2 Jahren ist auch die Gehirnsubstanz infektiös, was für eine Ansteckung über den Gastrointestinaltrakt spricht. Im folgenden Jahr setzen allmählich die Symptome der Krankheit ein. Menschen werden nicht angesteckt. Scrapie lässt sich aber auf Hamster und Mäuse übertragen. Sie dienten deshalb in den siebziger Jahren des letzten Jahrhunderts als Versuchstiere zur erstmaligen Isolierung und Charakterisierung von Prionenprotein.

Bovine spongiöse Enzephalopathie (BSE, Rinderwahn)

Diese übertragbare Rinderkrankheit ist erstmals im Frühjahr 1985 in England aufgetreten und hat sich dort in den folgenden Jahren endemisch ausgebreitet. Von 16 Fällen im Jahr 1986 stieg die Zahl der erkrankten Rinder auf 7000 im Jahre 1989 und erreichte 1992 mit 36.000 ihren Höhepunkt. Befallene Tiere werden anfangs ängstlich, dann aggressiv, schließlich auch rasend. Durch Ataxie kommt es zu einer Fallneigung. Abmagerung führt zum Kräfteverfall und schließlich zum Exitus. Der neuropathologische Befund ähnelt mit spongiformen Läsionen, Neuronenverlust, Plaques aus Prionen und Gliose dem bei Scrapie und CJD.

Die **Inkubationszeit** beträgt 4–5 Jahre. Als **Infektionsquelle** wurde Tier- und Knochenmehl aus Schlachtabfällen und Kadavern von Schafen und Rindern erkannt. Die Übertragung auf Nagetiere und Affen gelang nur mit Material aus Gehirn, Rückenmark, Retina und Ileum der befallenen Rinder, nicht mit Muskelfleisch, Milch und Blut. Seit 1940 wurde in England Tiermehl an Rinder verfüttert. Ende der 1970er Jahre ging man bei der Produktion auf kürzeres Erhitzen über und verzichtete auf die Extraktion des Fettes mit Hydrokarbonsäuren. Das Tiermehl, ursprünglich mit Prionen aus Schafen oder sporadisch erkrankten Rindern, später auch mit Prionen aus massenhaft verendeten Rindern kontaminiert, ist danach offenbar infektiös geblieben. Es hat dann mit einer Inkubationszeit von 4–5 Jahren die Rinderseuche in Gang gesetzt. Im Jahre 1988 wurde die Verfütterung von Wiederkäuerabfällen an Rinder verboten. Vier Jahre später begann die Zahl der gemeldeten Fälle kontinuierlich zu sinken, jährlich etwa um 40% auf 5000 im Jahr 1997.

Es kam natürlich die Befürchtung auf, dass Rinderprionen unter Durchbrechung der Speziesbarriere Menschen infiziert haben könnten. Viele Länder erließen deshalb vorsorglich ein Importverbot für britisches Rindfleisch. In England wurde 1990 eine Erfassungsstelle für alle Fälle von CJD eingerichtet. Von 1994–1997 wurden dieser Behörde 22 Patienten mit einer etwas ungewöhnlichen sporadischen CJD gemeldet. Mit einem Durchschnittsalter von 29 Jahren waren sie relativ jung. Initial dominierten Verhaltensanomalien, Ataxie und periphere Sensibilitätsstörungen, weniger ein Gedächtnisverlust. Die Überlebensdauer nach Symptombeginn war mit 7,5–22 Monaten überdurchschnittlich lang. Die neuropathologische Untersuchung ergab neben typischen spongiösen Veränderungen auffallend zahlreiche große prionenhaltige Plaques, ähnlich wie bei der Kuru-Krankheit. Genotypisch waren alle Patienten am Codon 129 mit Expression von Methionin homozygot. Inzuchtmäuse die mit Hirnmaterial von Patienten und von Rindern mit boviner spongiöser Enzephalopathie inokuliert wurden, erkrankten mit ähnlichem neuropathologischen Bild. Alle diese Indizien beweisen aber noch nicht, dass bei der neuen Variante der CJD eine Infektion mit Rinderprionen stattgefunden hat. Falls es diesen Ansteckungsweg gibt, hätte inzwischen wohl eine wesentlich größere Zahl von Menschen erkranken müssen und das auch im höheren Lebensalter.

Abkürzungsverzeichnis

AML	akute myeloische Leukämie
ANA	antinukleäre Antikörper
ANCA	antineutrophil cytoplasmatic autoantibodies = Autoantikörper gegen neutrophile Granulozyten
AS	ankylosierende Spondylitis
ASD	Atriumseptumdefekt
BKS	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
cANCA	zytoplasmatische Autoantikörper gegen neutrophile Granulozyten
CBG	Kortikoid-bindendes Globulin
CEL	chronische eosinophile Leukämie
CML	chronische myeloische Leukämie
CMML	chronische myelomonozytäre Leukämie
CMV	Zytomegalievirus
COPD	chronic obstructive pulmonary disease = chronisch-obstruktive Bronchitis und Lungenemphysem
CR	komplette Remissionsrate
CT	Calcitonin
DHT	Dihydrotachysterol
DIC	disseminierte intravskuläre Gerinnung
DMARD	disease modifying antirheumatic drugs = langwirksame Antirheumatika
EF	Ejektionsfraktion
FDP	Fibrinspaltprodukte
FKDS	farbkodierte Duplexsonographie
GERD	gastroesophageal reflux disease
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GH	growth hormone = Wachstumshormon
GHBP	Wachstumshormonbindungsprotein
GHRH	growth hormone releasing hormone
GM-CSF	granulocytemacrophage colony stimulating factor
GR	Glukokortikoidrezeptor
GRE	glukokortikoid-responsive Elemente
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HCF	Heparin-Co-Faktor
HCG	Humanchoriongonadotropin
HDL	high density lipoproteine
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
HLA	Histokompatibilitätsantigen
HMG	human menopausal gonadotropin (Menopausengonadotropin)
HMV	Herzminutenvolumen
i.c.	intrakutan
i.v.	intravenös
IMF	chronische idiopathische Myelofibrose
JMML	juvenile chronische myelomonozytäre Leukämie
KOF	Körperoberfläche
LDL	low density lipoproteine
LH	luteinisierendes Hormon
LMWH	low molecular weight heparin
MBK	minimale bakterizide Konzentration
MGUS	monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
MHC	major histocompatibility complex (Haupthistokompatibilitätskomplex)
MHK	minimale wachstumshemmende Konzentration
MR	Mineralokortikoidrezeptor
NO	Nitroxid
NSAID	nonsteroidal antiinflammatory drugs
p.o.	per os
pANCA	perinukleäre Autoantikörper gegen neutrophile Granulozyten
PCP	pulmonary capillary pressure (Kapillarverschlussdruck)
PcP	Pneumocystis-carinii-Pneumonie
PFO	persistierendes Foramen ovale
PNH	paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
POMC	Proopiomelanocortin
PPI	Protonenpumpenhemmer
PTH	Parathormon
PV	Polycythaemia vera
RA	rheumatoide Arthritis
SSc	systemische Sklerodermie
Tg	Thyreoglobulin
TPO	thyreoidale Peroxidase
TRH	thyreotropin releasing hormone
TSH	thyreotropin stimulating hormone
VIP	vasoaktives intestinales Peptid
VSD	Ventrikelseptumdefekt
vWF	v.-Willebrand-Faktor
WG	Wegener-Granulomatose

Sachverzeichnis

A

B

C

D

E

F

G

H

I

J

K

M

N

P

Q

R

S

T

U

V

W

X

Y

Z

Normalbereiche ausgewählter Laborwerte

Laborwert	konventionelle Einheit	SI-Einheit
Hämatologische Parameter		
Hämoglobin	m 13,5–17,5 g/dl	8,4–10,9 mmol/l
	w 12,0–16,0 g/dl	7,4–9,9 g/dl
Erythrozyten	m $4{,}5–5{,}9 \times 10^6/mm^3$	$4{,}5–5{,}9 \times 10^{12}/l$
	w $4{,}0–5{,}20 \times 10^6/mm^3$	$4{,}00–5{,}20 \times 10^{12}/l$
Hämatokrit	m 41–53	0,41–0,53
	w 36–46	0,36–0,46
MCV	m $78–100\ \mu m^3$	78–100 fl
	w $78–102\ mm^3$	78–102 fl
MCH/HbE	26–34 pg/Zelle	26–34 pg/Zelle
MCHC	31–37 g/dl	310–370 g/l
Retikulozyten	0,5–2,5% rote Zellen	0,005–0,025 rote Zellen
Leukozyten	$4{,}5–11{,}0 \times 10^3/mm^3$	$4{,}5–11 \times 10^9/l$
Neutrophile	40–70%	0,40–0,70
Stabkernige	0–10%	0,0–0,10
Eosinophile	0–8%	0,0–0,8
Basophile	0–3%	0,0–0,3
Lymphozyten	22–44%	0,22–0,44
Monozyten	4–11%	0,04–0,11
Thrombozyten	$150–350 \times 10^3/mm^3$	$150–350 \times 10^9/l$
Entzündungsparameter		
Blutkörperchensenkung	m 0–17 mm/h	0–17 mm/h
	w 1–25 mm/h	1–25 mm/h
CRP (C-reaktives Protein)	<3 mg/l	<3 mg/l
Serumelektrophorese		
Gesamtprotein	5,5–8,0 g/dl	33–55 g/l
Albumin	2,5–3,5 g/dl (50–60%)	20–35 g/l
α_1-Globulin	0,2–0,4 g/dl (4,2–72%)	2–4 g/l
α_2-Globulin	0,5–0,9 g/dl (6,8–12%)	5–9 g/l
β-Globulin	0,6–1,1 g/dl (9,3–15%)	6–11 g/l
γ-Globulin	0,7–1,7 g/dl (13–23%)	7–17 g/l
Immunglobuline		
IgA	60–3,09 mg/dl	60–309 g/l
IgE	10–179 IU/ml	24–430 µg/l
IgG	614–1295 mg/dl	6,14–12,95 g/l
IgM	53–334 mg/dl	0,53–3,34 g/l
Elektrolyte, Elemente und Transportproteine		
Natrium	136–145 meq/l	136–145 mmol/l
Kalium	3,5–5,0 meq/l	3,5–5,0 mmol/l
Calcium	9–10,5 mq/dl	2,2–2,6 mmol/l
Magnesium	1,8–3,0 mg/dl	0,8–1,2 mmol/l
Chlorid	98–106 meq/l	98–106 mmol/l
Phosphor anorg.	3–4,5 mg/dl	1,0–1,4 mmol/l



Laborwert	konventionelle Einheit	SI-Einheit
Eisen	50–150 µg/dl	9–27 µmol/l
Eisenbindungskapazität	250–370 µg/dl	45–66 mmol/l
Transferrin	230–390 mg/dl	2,3–3,9 g/l
Ferritin	m 15–400 ng/ml	15–400 µg/l
	w 10–200 ng/ml	10–200 µg/l
Kupfer	70–140 µg/dl	11–22 µmol/l
Coeruloplasmin	27–37 mg/dl	270–370 mg/l
Kardiologische Parameter		
Kreatinkinase CK	m 60–400 U/l	1,00–6,67 µkat/l
	w 40–150 U/l	0,67–2,50 µkat/l
Kreatinkinase MB (CKMB)	0–7 ng/ml	0–7 µg/l
NT-proBNP	100–500 pg/ml	–
Troponin I	0–0,4 ng/ml	0–0,4 µg/l
Troponin T	0–0,1 ng/ml	0–0,1 µg/l
Digoxin	0,8–2,0 ng/ml	1,0–2,6 nmol/l
Nephrologische Parameter		
Kreatinin	≤1,2 mg/dl	≤106 µmol/l
Harnstoff	10–50 mg/dl	2–8 mmol/l
Harnsäure	m 2–8 mg/dl	150–480 mmol/l
	w 1,5–6,0 mg/dl	90–360 mmol/l
Gastroenterologische Parameter		
Bilirubin		
gesamt	0,3–1,0 mg/dl	5,1–17 mmol/l
direkt	0,1–0,3 mg/dl	1,7–5,1 mmol/l
indirekt	0,2–0,7 mg/dl	3,4–12 mmol/l
GOT (AST)	0–35 U/l	0–0,58 µkat/l
GPT (ALT)	0–35 U/i	0–0,58 µkat/l
Gamma-GT	<55 U/l	<55 U/l
alk. Phosphatase	30–120 U/l	0,5–2,0 nkat/L
Laktatdehydrogenase	100–190 U/l	1,7–3,2 µkat/l
Amylase	60–180 U/l	0,8–3,2 µkat/l
Lipase	0–160 U/l	0–2,66 µkat/l
Stoffwechselparameter und Hormone		
Glukose	75–115 mg/dl	4,2–4,6 mmol/l
HbA1c	3,8–6,4%	0,038–0,064 Hb-Fraktion
Cholesterin		
gesamt	200–240 mg/dl	5,18–6,22 mmol/l
HDL	>40 mg/dl	>1,0 mmol/l
LDL	≤160 mg/dl	≤4 mmol/l
Triglyzeride	<160 mg/dl	<1,8 mmol/l
Thyroxin frei (fT4)	0,8–2,7 ng/dl	10,3–35 pmol/l
Trijodthyronin frei (fT3)	1,4–4,4 pg/ml	0,22–6,78 pmol/l
TSH	0,5–4,7 µU/ml	0,5–4,7 mU/l
Cortisol (8–12h)	5–25 µg/dl	138–690 nmol/l
Erythropoetin (EPO)	–	5–36 U/l